SÉRIE A, N° 689
N° D'ORDRE :
715

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(mention Sciences)

par

Émile BISAGNI

1ère THÈSE — Contribution à l'étude du benzofuranne.

2ème THÈSE — L'importance des peroxydes organiques dans les phénomènes d'oxydation en chimie et en biologie.

Soutenues le 15 Juin 1955, devant la Commission d'Examen

MM. R. QUELET ..... Président

J. AMIEL ..... } Examinateurs
H. NORMANT .... }

SÉRIE A, N° 689
N° D'ORDRE :
715

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(mention Sciences)

par

Émile BISAGNI

1ère THÈSE — Contribution à l'étude du benzofuranne.

2ème THÈSE — L'importance des peroxydes organiques dans les phénomènes d'oxydation en chimie et en biologie.

Soutenues le 15 Juin 1955, devant la Commission d'Examen

MM. R. QUELET ..... Président

J. AMIEL ..... } Examinateurs
H. NORMANT .... }

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... J. PERES

PROFESSEURS

G. Julia	T	Anal. Sup. et Alg. Supér.
E. Darmois	T	Enseignement de Physique
R. Lévy	T	Physiologie comparée
Foch	T	Méc. phys. et expériment.
Pauthenier	T	Electrotechnique générale
de Broglie	T	Théories physiques
Job	T	Chimie générale
Prenant	T	Anatomie et histol. comp.
Garnier	T	Géométrie supérieure
Peres	T	Mécan. des fluides et app.
Laugier	T	Physiol. générale
M. Curie	T	Physique (P.C.B.)
Barrabe	T	Géol. struct. et géol. app.
G. Darmois	T	Calc. prob. et phys. math.
J. Bourcart	T	Géog. phys. et géol. dyn.
Mme Joliot-Curie	T	Phys. gén. et radioactiv.
Plantefol	T	Botanique
Cabannes	T	Recherches physiques
Grasse	T	Evol. des êtres organisés
Prevost	T	Chimie organique
Bouligand	T	Applic. de l'analyse à la géométrie
Chaudron	T	Chimie appliquée
Wyart	T	Minéralogie
Teissier	T	Zoologie
Mangenot	T	Biologie végétale
P. Auger	T	Phys. quantique et relativ.
Monnier	T	Physiologie générale
Piveteau	T	Géologie
Rocard	T	Physique
H. Cartan	T	Mathématiques (E.N.S.)
Laffitte	T	Chimie générale
Favard	T	Mécanique générale
Coulomb	T	Physique du Globe
Mlle Cousin	T	Biol. animale (P.C.B.)
Chrétien	T	Chimie minérale
P. Drach	T	Zoologie
Kastler	T	Physique
Ephrussi	T	Génétique
Wurmser	T	Biol. physico-chimique
Rivière	T	Géologie (P.C.B.)
Gautheret	T	Biologie végétale (P.C.B.)
Lucas	T	Physique
A. Thomas	T	Biologie cellulaire
Arnulf	T	Optique appliquée
Max Morand	T	Physique
Soleillet	T	Physique
Fortier	T	Mécan. expér. des fluides
Danjon	T	Astronomie
Fromageot	T	Chimie biologique
Laporte	T	Physique gén. et radioact.
Janet	T	Méc. anal. et méc. céleste
Petit	T	Biologie maritime
Queney	T	Météorol. et dynam. atm.
Gallien	T	Biologie animale (P.C.B.)
Eichhorn	T	Biologie végétale (P.C.B.)
de Cugnac	T	Biologie végétale (P.C.B.)
Mlle Cauchois	T	Chimie-Physique
Thellier	T	Physique du Globe
Audubert	T	Electrochimie
L'Héritier	T	Génétique
Grivet	T	Radioélectricité
Poncin	T	Mécanique des fluides
Thiry	T	Mécanique appliquée
Dubreil	T	Arit. et théor. des nombres
Quelet	T	Chimie (P.C.B.)
Cagniard	T	Géophysique appliquée
Champetier	T	Chimie macromoléculaire
Cuvillier	T	Géol. struct. et géol. appl.
Jung	T	Pétrographie
Trillat	T	Chimie physique
Wiemann	T	Chimie (M.P.C.)
Jacquinot	T	Spectroscopie et Physique céleste
Vassy		Physique de l'atmosphère
Destouches		Théories physiques
M. Pruvost	T	Géologie
Amiel	T	Chimie (P.C.B.)
Hocart	T	Minéralogie
J.P. Mathieu	T	Physique (P.C.B.)
Couteaux	T	Biologie animale (P.C.B.)
May		Biologie animale (P.C.B.)
Choquet	T	Calcul différentiel et intégral
Feldmann		Biologie (P.C.B.)
Guinier	T	Physique (P.C.B.)
Jost	T	Biologie (P.C.B.)
Fortet		Calcul des probabilités
Schwartz	T	Méth. math. de la phys.
Chouard	T	Physiologie végétale
Malavard	T	Aviation
Brelot	T	Calcul différentiel
Normant	T	Chimie (P.C.B.)
Benard		Chimie (P.C.B.)
Buvat		Botanique (E.N.S.)
Dugué		Statistique mathématique
Geloso		Chimie (S.P.C.N.)
Soulairac		Psychophysiologie
Ulrich		Physiologie végétale
Maréchal	T	Optique théor. et appl.
Kirrmann	T	Théories chimiques
Chadefaud		Botanique
Destriau		Physique (M.P.C.)
Mlle Le Breton		Physiologie générale
Salem		Mathématiques générales

Secrétaire général ..... Ch. Monier

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... L. PERES

PROFESSEURS

G. Ayres	T	Géol. Sup. et Mg. Supér.
E. Damour	T	Conséquences de l'évolution
H. Le Châtelier	T	Physicochimie générale
Perot	T	Méc. phys. et expérimentale
Pierre Curie	T	Électrodynamique générale
Jules Drach	T	Théories physiques
Jean Perrin	T	Chimie générale
Paul Janet	T	Électricité et Magnétisme, compl.
Maurice Fréchet	T	Géométrie supérieure
Lucien Lévy	T	Géom. des fonct. d'une var. réelle
Lucien Lecornu	T	Physique générale
Maurice Lemoine	T	Physique (P.C.B.)
Jean Lemoine	T	Géol. strat. et géol. appl.
Paul Pascal	T	Calc. prob. et phys. math.
Jean Dragoumis	T	Méc. phys. et phys. appl.
Jean Jacques Trillat	T	Phys. gén. et radioélectr.
Charles Maurain	T	Géophysique
Paul Lemoine	T	Géométrie
Emile Bouty	T	Théories physiques
Emile Picard	T	Géol. des dépôts organiques
Henri Mineur	T	Chimie organique
Jean Leray	T	Analyse de l'analyse et la géométrie
Charles Jacob	T	Chimie appliquée
Maurice Fréchet	T	Géométrie
Lucien Chabot	T	Minéralogie
Maurice Lecat	T	Zoologie
Jean Wyart	T	Botanique végétale
Jean Cabannes	T	Pure, géométrie et calcul
Jean Lacroute	T	Physiologie générale
Pierre Auger	T	Géologie
Pierre Jolivet	T	Géométrie
Pierre Lelong	T	Physique
Jean Lecomte	T	Astrophysique (M.S.O.)
Jean Wyart	T	Minéralogie appliquée
Jean Cabannes	T	Physique de l'atmosphère
Jean Lacroute	T	Physiologie végétale
Jean Lecomte	T	Astrophysique
Jean Wyart	T	Géologie (P.C.B.)
Jean Cabannes	T	Physique (P.C.B.)
Jean Lacroute	T	Biologie animale (P.C.B.)
Jean Lecomte	T	Biologie végétale (P.C.B.)
Jean Wyart	T	Géologie (P.C.B.)
Jean Cabannes	T	Chimie (P.C.B.)
Jean Lacroute	T	Mathématiques
Jean Lecomte	T	Physique (P.C.B.)
Jean Wyart	T	Biologie animale (P.C.B.)
Jean Cabannes	T	Biologie végétale (P.C.B.)
Jean Lacroute	T	Géologie (P.C.B.)
Jean Lecomte	T	Chimie (P.C.B.)
Jean Wyart	T	Mathématiques

A mes parents,

INTRODUCTION

Si le benzofuranne est connu depuis 1890, date à laquelle KRAEMER et SPILKER (1) l'ont découvert dans les goudrons de houille et si de nombreuses substances naturelles (Khelline, Visnagine, Ammoïdine Impératorine, Bergaptène, Rotenone ...) d'un grand intérêt biologique, ont été reconnues depuis comme dérivant de ce composé, il ne semble pas que la réactivité chimique de ce noyau ait encore fait l'objet de beaucoup de recherches. Seules la capacité de polymérisation, l'action des halogènes et des acides minéraux (sulfurique, chlorhydrique, nitreux et nitrique) ont été étudiées jusqu'à présent.

Dans le cadre des recherches effectuées au laboratoire de chimie organique de l'Institut du Radium, concernant la réactivité des hétérocycles apparentés aux carbures fondamentaux, nous nous sommes attaché à l'étude du comportement du benzofuranne ou coumarone, dans quelques réactions fondamentales de la chimie organique et en particulier dans les acylations selon FRIEDEL et CRAFTS et dans les réactions de formylation.

En effet, on sait que l'étude des réactions de FRIEDEL et CRAFTS dans des conditions définies (solvant, température et catalyseur) permet la comparaison entre les

noyaux benzène (I), thiofène (II) et furanne (III), dont

(I)

(II)

(III)

la réactivité croit dans l'ordre des produits cités.

Parallèlement, la formylation permet de conclure à la même échelle de réactivité.

Il était donc intéressant de procéder à une étude analogue sur les trois noyaux bicycliques suivants, le naphtalène (IV), le thianaphtène (V) et le benzofuranne (VI), vis à vis de ces mêmes réactions, et d'autre part,

(IV)

(V)

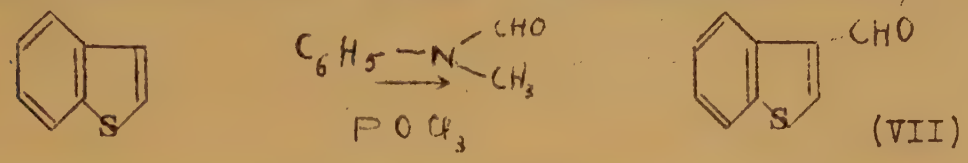
(VI)

sur le noyau même du benzofuranne, de comparer entre eux les sommets 2 et 3.

En ce qui concerne les acylations de FRIEDEL et CRAFTS, on sait que la réactivité du naphtalène est inférieure à celle du thianaphtène puisque avec ce dernier, on peut employer un catalyseur doux tel que le chlorure stannique alors qu'avec le naphtalène l'emploi d'un catalyseur énergique comme le chlorure d'aluminium s'impose.

De même, la formylation au moyen de la N-méthyl formanilide en présence d'oxychlorure de phosphore est

praticable avec le thianaphtène (bien que donnant de faibles rendements en formyl-3 thianaphtène (VII)) (2) alors



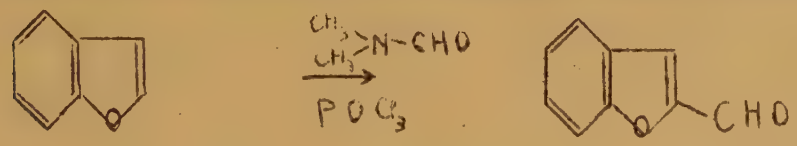
(VII)

que le naphtalène est rigoureusement inerte vis à vis des mêmes réactifs.

Nos recherches ont montré que dans l'échelle des réactivités, le benzofuranne occupe vis à vis du thianaphtène et du naphtalène une place analogue à celle qu'occupe le furanne par rapport au thiofène et au benzène.

En effet, nous avons constaté que le benzofuranne est tellement réactif, qu'il ne se prête pas aux acylations de FRIEDEL et CRAFTS, et se résinifie totalement même au contact des catalyseurs les plus doux comme le chlorure stannique.

Quant à la réaction de formylation, elle est plus aisée que dans le cas du thianaphtène et conduit avec d'assez bons rendements au formyl-2 benzofuranne (VIII)

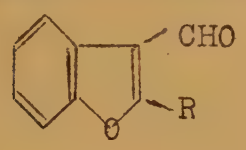


(VIII)

Cette dernière observation permet de conclure que sur la molécule du benzofuranne (VI) la position 2 est plus réactive que la position 3, contrairement à ce que l'on observe chez la molécule de thianaphtène (V), au moins pour

ce qui concerne la réaction de formylation. Des calculs théoriques concernant le noyau benzofuranne seront entrepris incessamment afin de vérifier si les théories électroniques modernes sont en accord avec ces résultats expérimentaux.

Lorsque la position 2 est occupée par un radical (radicaux alcoyles tels que méthyl, éthyl, ou aryl-alcoyl tel que benzyl) la réaction de formylation est toujours possible et s'effectue en position 3, ce qui permet d'aboutir à une série de formyl-3 benzofurannes (IX).

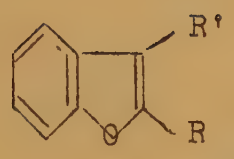


(IX)

(X)

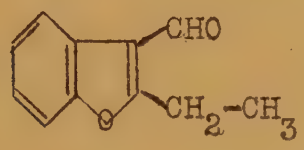
Par ailleurs, la présence d'un substituant alcoyl ou aryl-alcoyl accroît considérablement la stabilité du noyau, puisque les réactions de FRIEDEL et CRAFTS deviennent alors possibles. C'est ainsi que nous avons pu obtenir une série de cétones de formule générale (X), en faisant agir sur les alcoyl-2 benzofurannes et sur le benzyl-2 benzofuranne divers chlorures d'acides en milieu sulfocarbonique et en présence de chlorure stannique comme catalyseur.

La réduction d'après la méthode de WOLFF-KISHNER modifiée par HUANG MINLON des aldehydes benzofuranniques préparées permet d'accéder à des dialcoyl-2,3 benzofurannes (XI)

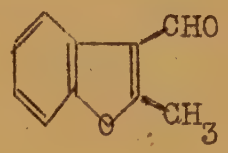


(XI)

Toutefois, nous avons pu observer quelques cas d'empêchement stérique. En effet, d'une part, la réduction de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XII) se fait plus

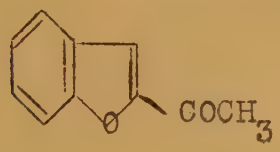


(XII)

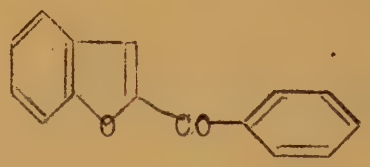


(XIII)

difficilement que celle de son homologue inférieur le méthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XIII) dont la fonction aldéhydique est moins encombrée; d'autre part, alors que l'acétyl-2 benzofuranne (XIV), ses dérivés substitués sur le

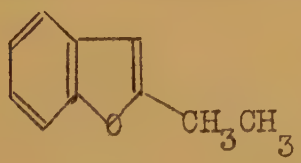


(XIV)

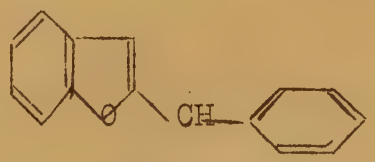


(XV)

noyau benzénique et le benzoyl-2 benzofuranne (XV) peuvent se réduire en éthyl-2 benzofuranne correspondants (XVI) et



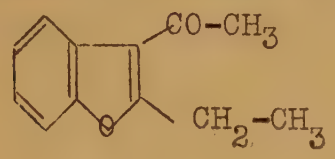
(XVI)



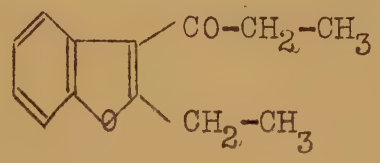
(XVII)

en benzyl-2 benzofuranne (XVII) avec d'excellents rende-

ments - de l'ordre de 91 % dans le cas de l'éthyl-2 benzofuranne -, l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne (XVIII) s'est



(XVIII)

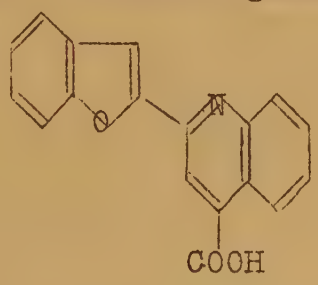


(XX)

montré rebelle à toute tentative de réduction, l'hydrazone fournie s'étant révélée de façon inattendue, parfaitement stable vis à vis de la potasse à chaud.

Des phénomènes d'empêchement stérique parallèles peuvent également s'observer dans le cas de la réaction de PFITZINGER (condensation des cétones R-CO-CH_2-R', avec l'isatine en milieu alcalin).

Si l'acétyl-2 benzofuranne (XIV) et ses dérivés substitués sur le noyau benzénique fournissent avec des rendements presque quantitatifs, les acides benzofuryl-2 cinchoniniques de formule générale (XIX), l'éthyl-2 acétyl-

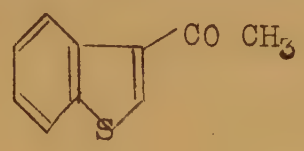


(XIX°)

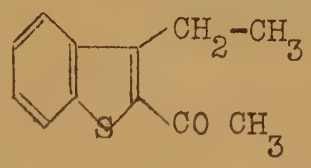
3 benzofuranne (XVIII) et l'éthyl-2 propionyl-3 benzofuranne (XX) sont intégralement récupérés : dans les mêmes conditions opératoires.

Des phénomènes d'empêchement stérique semblables avaient déjà été observés par BUU-HOÏ et CAGNIANT (3) dans

la série du thianaphtène; l'acétyl-3 thianaphtène (XXI) réagit quantitativement avec l'isatine mais son homologue



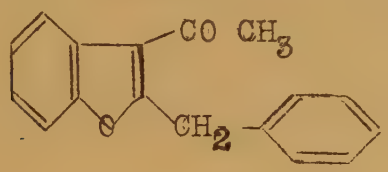
(XXI)



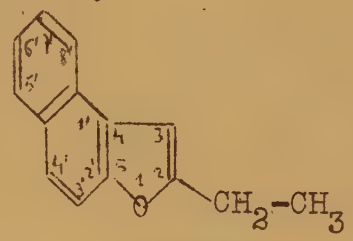
(XXII)

supérieur l'acétyl-2 éthyl-3 thianaphtène (XXII) est rigoureusement inerte.

Ces phénomènes d'empêchement stérique dans la réaction de PFITZINGER trouvent leur équivalent dans l'impossibilité que présentent l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XII) à donner des chalcones et le benzyl-2 acétyl-3 benzofuranne (XXIII) à fournir une semicarbazone.

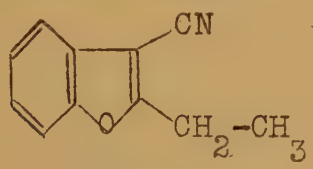


(XXIII)

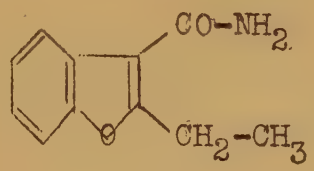


(XXIV)

Dans le même ordre d'idée, nous avons également noté que la saponification du nitrile de l'acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique (XXV) s'arrête à l'amide correspondante (XXVI).



(XXV)

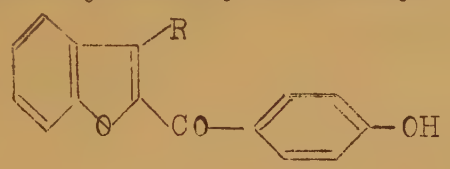


(XXVI)

Lorsqu'on passe du noyau benzofuranne à la série de l'éthyl-2 (naphto-1', 2') -4,5 furanne (XXIV) on constate que la réactivité est amoindrie mais appartient surtout au même type.

Comme nous l'avions signalé plus haut, on retrouve le noyau benzofuranne dans beaucoup de substances naturelles présentant des propriétés biologiques intéressantes. Aussi, nous nous sommes attaché dans le cadre du présent travail, à étudier quelques unes des propriétés biologiques des benzofurannes substitués que nous avons synthétisés.

En particulier, nous avons recherché le pouvoir oestrogène de quelques (hydroxy benzoyl)-2 benzofurannes dont le (para hydroxy benzoyl)-2 benzofuranne (XXVII) et le (para hydroxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne (XXVIII)



(XXVII) R = H

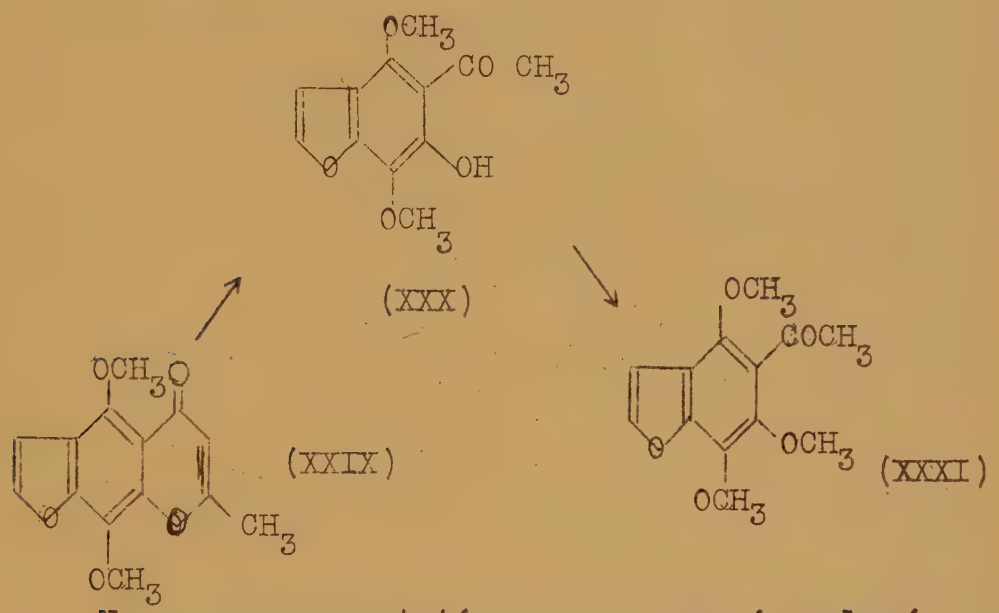
(XXVIII R = C_2H_5

qui possèdent une notable activité oestrogène.

Dans le même groupe des dérivés du benzofuranne pouvant présenter un intérêt biologique, un des plus intéressants est certainement la khélline (XXIX), très employée actuellement en médecine comme dilatateur bronchique dans l'angine de poitrine.

Nous avons examiné certains aspects de la réacti-

vité chimique de cette substance, facile à extraire des fruits de AMMI KISNAGA (4 et 5) et dont la structure moléculaire est celle d'une (méthyl-2' pyrono-5',6')-5,6 diméthoxy-4,7 benzofuranne (XXIX).



Nous avons constaté que ce composé, malgré ses deux positions libres sur le noyau furannique, ne peut être formylé; par contre, il peut constituer une matière première utile pour accéder à certains dérivés purement benzofuranniques d'accès difficile par ailleurs.

En effet, selon l'observation de SPATH et GRUBER (5) le noyau pyrone de la khelline s'ouvre sous l'action des alcalis, pour mener à la khellinone (XXX), ou diméthoxy-4,7 acétyl-5 hydroxy-6 benzofuranne.

Par simple méthylation, ce phénol conduit à son tour au trimethoxy-4,6,7 acétyl-5 benzofuranne (XXXI) et ces corps constituent une source de dérivés intéressants.

Nous décrirons nos recherches selon le plan suivant :

Chapitre I - Etude du benzofuranne.

Chapitre II - Dérivés de l'acétyl-2 benzofuranne

Chapitre III - Etude de l'acétyl-2(naphto-1',2')-4,5 furanne

Chapitre IV - Benzoyl-2 benzofuranne et dérivés divers

Chapitre V - Activité biologique de quelques hydroxy benzoyl benzofurannes et dérivés de la khelline

Conclusion.

CONCLUSIONS

De la présente étude nous pouvons dégager les conclusions générales suivantes :

I - A une plus grande réactivité du furanne vis à vis du thiofène et a fortiori vis à vis du benzène, correspond une plus grande réactivité du benzofuranne vis à vis du thianaphtène et du naphtalène.

2 - Sur le noyau benzofuranne lui même, la position 2 est plus réactive que la position 3,-dans la réaction de formylation,- alors que c'est l'inverse pour le cas du thianaphtène, mais le sommet 3 réagit à son tour lorsque la position 2 est préalablement substituée avec un radical alcoyl ou aryl alcoyl

3 - Les phénomènes d'empêchement stérique jouent un grand rôle dans la chimie des dérivés du benzofuranne, ce qui constitue une nouvelle analogie entre le noyau du benzofuranne et ceux du thianaphtène et du naphtalène.

4 - Quoique la double liaison 2-3 soit incluse dans un système nucléaire, elle se comporte biologiquement comme la double liaison externe du stilbène, comme l'indique la forte activité oestrogène des hydroxy benzoyl benzofurannes étudiés, et cette ressemblance se retrouve d'ailleurs du point de vue chimique dans certaines réactions qui détruisent facilement la double liaison tels que les phénomènes de polymérisation.

Nous tenons à exprimer notre respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur A. LACASSAGNE, Directeur honoraire de l'Institut du Radium, qui nous a accueilli dans ses laboratoires et a toujours suivi notre travail avec la plus extrême bienveillance; à Monsieur le Docteur R. LATARJET, Directeur de l'Institut du Radium, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ces recherches et à Monsieur le Docteur COURTIAL, Directeur de l'Hopital Curie, pour l'aide matérielle qu'il anous a procurée au cours de leur exécution.

Nous remercions très vivement Monsieur le Professeur QUELET, Président de notre Jury, Monsieur le Professeur MORMANT, qui nous a fait l'honneur d'accepter la charge de rapporteur de cette thèse et Monsieur le Professeur AMIEL qui a bien voulu faire partie de notre Jury.

Monsieur BUU HOI, Maitre de Recherches au C.N.R.S. a orienté nos recherches sur la chimie du benzofuranne et des furo-chromones et nous a prodigué ses directives et conseils avec une compétence et une sollicitude qui justifient une reconnaissance toute particulière.

Nous remercions également Madame le Docteur CORREHURST pour les études biologiques qu'elle effectue sur certains de nos composés.

Nous remercions en outre très spécialement Monsieur R. ROYER, Chargé de Recherches au C.N.R.S. qui a suivi dans le détail l'évolution de nos recherches.

Nous remercions enfin Monsieur Mg. DAT XUONG et tous nos camarades de laboratoire pour leur sympathie à notre égard.

C H A P I T R E I

ETUDE DU BENZOFURANNE

Parmi les différentes techniques connues de préparation de benzofuranne (V) nous avons adopté pour sa préparation celle de RÖSSING (6) qui présente l'avantage de faire appel à une matière première facilement accessible : l'acide formyl-2 phénoxyacétique (XXXII).

Le benzofuranne se forme avec un rendement de 30 % en maintenant pendant 3 h., une partie de l'acide (XXXII) en présence de 4 parties d'acétate de sodium anhydre finement pulvérisé dans 5 parties d'anhydride acétique à ébullition.

Nous nous sommes attaché à élucider le mécanisme de la formation du benzofuranne au cours de cette réaction, dont les termes normaux devraient être, selon les proportions des réactifs mis en oeuvre, soit l'acide ortho carboxyméthoxy cinnamique soit l'acide coumarilique.

Un essai de fusion directe de l'acide formyl-2 phénoxyacétique en présence d'acétate de sodium anhydre s'étant avéré infructueux, nous avons pensé que l'intervention de l'anhydride acétique libre devrait être déterminante pour la formation du benzofuranne à partir de l'acide précité.

Nous avions en outre observé une très nette augmentation du rendement en benzofuranne au cours de la réaction de RÖSSING, si l'on dissout préalablement la matière première dans l'anhydride acétique ce qui venait confirmer l'importance du rôle joué par ce réactif.

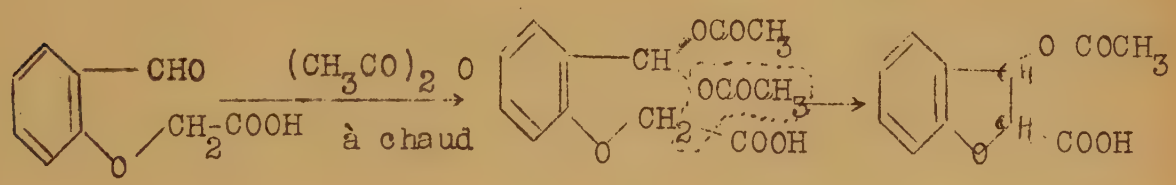
En faisant agir pendant 3 h. à l'ébullition l'acide (XXXII) sur un poids égal d'anhydride acétique on obtient

du benzofuranne très pur, mais avec des rendements beaucoup plus faibles que si l'on opère en présence d'acétate de sodium. Ce composé apparait donc, sinon indispensable, du moins favorisant, comme catalyseur, la synthèse du benzofuranne.

Quoi qu'il en soit du rôle particulier de l'acétate de sodium, il semble possible d'interpréter la formation du benzofuranne dans la réaction de RÖSSING selon le schéma réactionnel suivant :

<u>1ère étape</u> formation d'acide acétoxy-3 dihydro coumarilique (XXXIV).

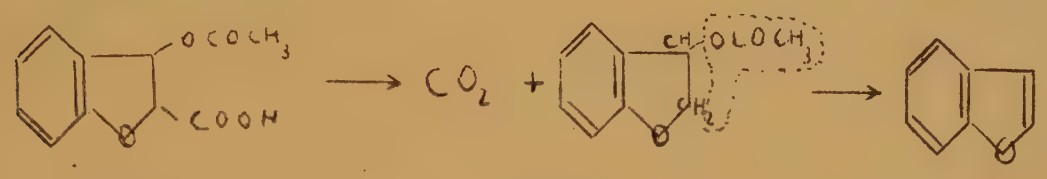
L'anhydride acétique à l'ébullition réagit sur l'acide formyl-2 phénoxyacétique (XXXII) pour donner le diacétate de l'hydrate d'aldéhyde correspondant (XXXIII) composé instable à chaud qui, en perdant rapidement une molécule d'acide acétique, engendrerait par cyclisation interne le noyau oxygéné à 5 chainons caractéristique de la molécule benzofurannique, sous forme d'acide acétoxy-3 dihydro-2,3 coumarilique (XXXIV)



(XXXII) (XXXIII) (XXXIV)

<u>2ème étape</u> - Cet acide (XXXIV) lui-même instable, pourrait se décomposer à son tour selon deux voies :

a/- <u>formation de benzofuranne</u> (XXXVI). Par décarboxylation - normale à la température de la réaction - l'acide (XXXIV) conduit à l'acétoxy-3 coumaranne (XXXV) qui peut perdre une molécule d'acide acétique pour donner le benzofuranne (XXXVI)



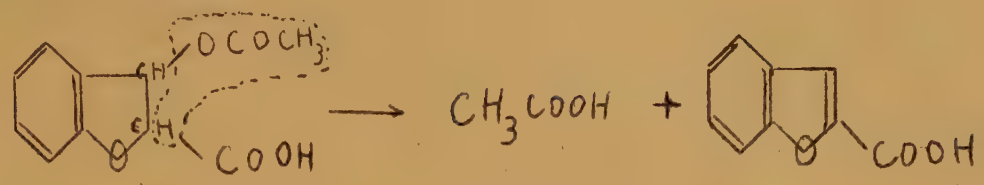
Un tel mécanisme de désacétylation n'est pas sans analogie avec certains procédés déjà décrits de préparation du benzofuranne.

En effet, STOERMER et KÖNING (7) obtiennent le benzofuranne par ébullition du nitrite de coumarannyl-3 en milieu aqueux ou chlorhydrique dilué, et KIPPING et HALL (8) le préparent par chauffage de l'amino-3 coumaranne avec de l'acide chlorhydrique ou nitrique.

Dans ces procédés, on retrouve comme pour la désacétylation que nous proposons plus haut, la création de la double liaison 2-3 sur le noyau benzofurannique, par élimination du substituant en 3 avec l'hydrogène mobile du sommet 2.

b/- <u>formation d'acide coumarilique</u> (XXXVII) - l'acide (XXXIV) en se désacétylant sans se décarboxyler peut conduire à l'acide coumarilique (XXXVII) que nous avons effec-

tivement isolé à coté du benzofuranne dans la réaction sans acétate de sodium.



(XXXIV) (XXXVII)

Nous n'approfondirons pas l'étude du mécanisme de la formation du benzofuranne au delà de l'interprétation, en grande partie hypothétique, que nous venons d'en donner. Le but principal de notre travail consiste en effet à déterminer les conditions de réactivité du benzofuranne en soi et comparativement à ses isologues naphtaléniques et benzothioféniques.

En ce sens, nous étudierons successivement dans ce chapitre

a)- formylation du benzofuranne et du méthyl-2 benzofuranne

b)- réduction du formyl-2 benzofuranne et du méthyl-2 formyl-3 benzofuranne

c)- acylation selon FRIEDEL et CRAFTS

d)- condensation du formyl-2 benzofuranne avec l'acétophénone

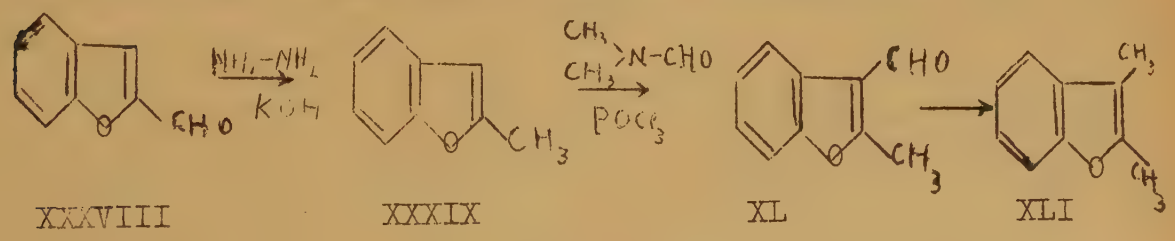
a)- <u>Formylation du benzofuranne et du méthyl-2 benzofuranne</u>

Le benzofuranne étant éminemment résinifiable, il était intéressant de déterminer son comportement vis à vis

de la réaction de formylation qui s'effectue sous l'action condensante de l'oxychlorure de phosphore. Outre la possibilité même de réagir, il s'agissait de déterminer la position substituable sur le noyau benzofurannique et préciser ainsi lequel des deux sommets 2 et 3 présente la réactivité prépondérante.

Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, dans les conditions de la technique de KING et NORD (9) légèrement modifiée, l'oxychlorure de phosphore ne résinifie pratiquement pas le benzofuranne. L'aldéhyde formé avec des rendements de l'ordre de 38 % est le formyl-2 benzofuranne (XXXVIII) déjà préparé par TADEUS et REICHSTEIN (IO) en I930 par une méthode assez compliquée à partir de l'acide coumarilique et repréparé par Mr NORMANT en I946 (11) à partir du méthyl-2 benzofuranne. Nous avons pu identifier cet aldehyde grâce à deux de ses dérivés , la phénylhydrazone et la semicarbazone que nous avons trouvé en tous points analogues aux mêmes composés déjà décrits.

Par ailleurs le méthyl-2 benzofuranne (VIII) peut être reformylé en méthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XL)

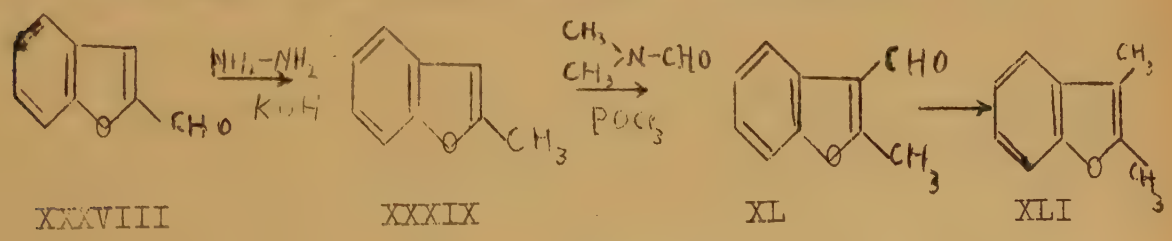


XXXVIII XXXIX XL XLI

de la réaction de formylation qui s'effectue sous l'action condensante de l'oxychlorure de phosphore. Outre la possibilité même de réagir, il s'agissait de déterminer la position substituable sur le noyau benzofurannique et préciser ainsi lequel des deux sommets 2 et 3 présente la réactivité prépondérante.

Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, dans les conditions de la technique de KING et NORD (9) légèrement modifiée, l'oxychlorure de phosphore ne résinifie pratiquement pas le benzofuranne. L'aldéhyde formé avec des rendements de l'ordre de 38 % est le formyl-2 benzofuranne (XXXVIII) déjà préparé par TADEUS et REICHSTEIN (IO) en I930 par une méthode assez compliquée à partir de l'acide coumarilique et repréparé par Mr NORMANT en I946 (11) à partir du méthyl-2 benzofuranne. Nous avons pu identifier cet aldehyde grâce à deux de ses dérivés , la phénylhydrazone et la semicarbazone que nous avons trouvé en tous points analogues aux mêmes composés déjà décrits.

Par ailleurs le méthyl-2 benzofuranne (VIII) peut être reformylé en méthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XL)



XXXVIII XXXIX XL XLI

Il est intéressant de noter l'exaltation de la réactivité du sommet 3 qu'entraîne la substitution en 2. La formylation de (XXXIX) s'effectue avec des rendements de l'ordre de 75 %, double de ceux obtenus dans la première formylation du benzofuranne.

b) Réduction d'après la méthode de WOLFF-KISHNER, HUANG MINLON.

La réduction selon WOLFF-KISHNER, HUANG MINLON des aldéhydes (XXXVIII) et (XL), conduit respectivement, et sans difficulté , aux composés (XXXIX) et (XLI), le méthyl-2 benzofuranne et le diméthyl-2,3 benzofuranne.

c) Acylation selon FRIEDEL et CRAFTS

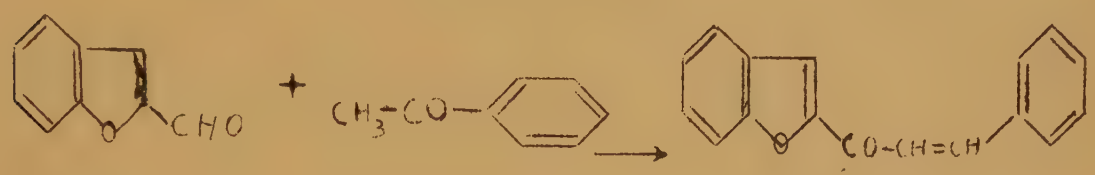
Plusieurs tentatives d'acylation selon FRIEDEL et CRAFTS dans des conditions variées de température, de temps de réaction, de solvant et d'emploi des catalyseurs halogenométalliques (y compris le chlorure stannique pourtant d'action peu drastique ou acide, tel que l'acide orthophosphorique, ont été rendues négatives du fait de la résinification abondante des mélanges réactionnels.

Il s'avère impossible d'isoler les produits de synthèse éventuellement formés.

Il convient de noter que la formylation précédemment décrite se révèle infructueuse si l'on opère avec un produit plus ou moins souillé d'impuretés, comme c'est le cas pour le benzofuranne extrait des goudrons de houille difficile à purifier.

d) Condensation du formyl-2 benzofuranne, avec l'acétophénone

Le formyl-2 benzofuranne se condense facilement avec l'acétophénone en milieu éthanolique alcalin, pour fournir la chalcone (XLII) correspondante; l' α-(benzofuryl-2)-β-benzoyl éthylène



(XXXVIII) (XLII)

x
x x

Partie Expérimentale

- Acide formyl-2 phénoxyacétique (XXXII) (6)

244 gr (2 moles) d'aldehyde salicylique sont mis dans 1000 cc d'une solution de soude à 16 % (160 gr soit 4 moles) le sel de sodium précipite partiellement. On ajoute 189 gr (2 moles) d'acide monochloracétique et chauffe au reflux pendant 18 h.

Après refroidissement, on acidifie par l'acide chlorhydrique en présence de glace. On essore l'acide (XXXII) le lave soigneusement au benzène et le sèche à l'étuve à 100°

Il donne par recristallisation dans l'eau, de fines aiguilles incolores F = 132

Rendement = 210 gr soit 61 % par rapport à l'aldehyde salicylique.

Benzofuranne (XXXVI)

A/- I80gr de l'acide précédent sont mis en suspension dans 750 gr d'anhydride acétique avec 500 gr d'acétate de sodium anhydre et finement pulvérisé. Le mélange est rapidement porté à ébullition et maintenu au reflux de l'anhydride acétique pendant 3 h.

Après refroidissement, on versé avec précautions et dans un récipient suffisamment volumineux, la masse pâteuse obtenue, dans trois litres d'une solution sodique à I5 %.

Une huile se sépare et surnage sur la solution aqueuse et on entraîne à la vapeur le benzofuranne formé que l'on décante ensuite du distillat, les jus étant épuisés au benzène pour en extraire la petite fraction de benzofuranne qui aurait pu s'y dissoudre.

$E/_N$ = I70 - I7I°

Rendement = 28,8 % de la théorie.

B/- Par ailleurs, nous avons obtenu le benzofuranne pur avec des rendements de I5,2 % par rapport à l'acide formyl-2 phénoxyacétique en chauffant 50 gr de ce dernier dans 50 gr d'anhydride acétique à l'ébullition pendant 3 h et en traitant ensuite comme précédemment.

L'acide coumarilique est isolé par acidification des jus résiduels filtrés de l'entraînement à la vapeur, essorage et recristallisation dans l'eau (F = I9I°)

- Formylation par la diméthyl formanilide

Toutes les réactions de formylation étudiées dans le présent travail ont été conduites selon la technique de KING et NORD (9), en remplaçant toutefois la N-méthyl formanilide par la dimethyl formamide dont l'effet résinifiant est beaucoup moins marqué; l'agent de condensation demeure l'oxychlorure de phosphore; les composés mis en réaction étant liquides, et le mélange réactionnel facilment homogénéisable, nous avons opéré sans solvant. Enfin, la température de chauffage adoptée est celle du bain-marie (90-95°)

La décomposition du complexe intermédiaire formé lors de la réaction s'effectue par agitation prolongée avec une solution concentrée d'acétate de sodium. Si l'aldéhyde ne peut être séparé directement à l'état cristallisé, on l'extrait au benzène et traite ensuite comme habituellement.

Les rendements obtenus sont assez variables et fonction, semble-t-il, de la réactivité des corps de départ, comme nous l'exposerons à l'occasion de chaque cas particulier.

Formyl-2 benzofuranne (XXXVIII)

A un mélange de 46 gr de benzofuranne (0,38 mole) et 33 gr de diméthyl formannide (0,45 mole) dans un ballon de 500 cc surmonté d'un réfrigérant ascendant et muni d'un tube à dégagement, on ajoute par petites portions 66 gr d'oxychlorure de phosphore (0,43 mole). L'élévation de température du milieu réactionnel est immédiatement notable. On com-

plète par un léger chauffage à la flamme pour bien amorcer la réaction et laisse celle-ci se poursuivre à la température du bain marie (90-95) jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique (6-7 h.). Une agitation externe intermittente est nécessaire pendant ce temps pour maintenir la bonne homogénéité du mélange réactionnel.

On laisse refroidir puis décompose en versant dans 500 cc d'une solution saturée d'acétate de sodium. On agite la mixture ainsi obtenue dans une ampoule à décanter pendant I5 minutes et extrait à l'éther. Deux couches se séparent. On décante la couche organique et extrait la couche aqueuse deux fois à l'éther. Les jus éthérés réunis à la couche organique séparée sont lavés une fois à l'eau, une fois avec une solution d'acide chlorhydrique à 20 % de nouveau deux fois à l'eau, puis avec une solution carbonatée à I0 % et enfin à l'eau. On sèche la couche organique sur SO_4Na_2 anhydre, filtre et chasse le solvant.

Le résidu est soumis à la distillation fractionnee sous pression normale.

I°/- On récupère environ 40 % du benzofuranne de départ

E = I70 - I7I°

2°/- 2I,5 gr. d'un produit

E_N = 255-260

Rendement = 37,7 % (par rapport au benzofuranne)

Rectification E_{18mm} = 135°

$n_{D_{22°5}}$ = 1,6337

liquide ambré, stable à l'air

Semicarbazone de XXXVIII

Recristallisée 2 fois de l'éthanol :

Fines aiguilles incolores

F (par projection) 251°, par chauffage progressif. 245-246°

Littérature (10 et 11) 245-246 sans précision.

Phényl hydrazone de XXXVIII

Recritallisée une fois du méthanol puis deux fois de la ligroine lourde (fraction 70-80) en fines aiguilles jaunes.

Ainsi que Monsieur NORMANT l'avait remarqué (11) cette phényl hydrazone, lorsqu'elle est pure, ne s'oxyde pas en rouge à la lumière comme TADEUS et REICHSTEIN (10) l'avaient prétendu.

F (↓) = 136 littérature F = 136-138 (également par projection)

Les caractères physiques de ces deux dérivés déjà connus du formyl-2 benzofuranne synthétisé par des méthodes univoques (10 et 11) nous permettent d'attribuer à notre aldehyde (XXXVIII) la même constitution.

Méthyl-2 formyl-3 benzofuranne XL

Dans un mélange de 5 gr (0,037 mole) de méthyl-2 benzofuranne et 3 g. de diméthyl formamide (0,041 mole) on verse 6,5 gr d'oxychlorure de phosphore (0,042 mole) et chauffe à l'ébullition du bain marie pendant 11 h.

Après refroidissement, on décompose le mélange réactionnel en l'agitant vigoureusement avec 150 cc d'une solution saturée d'acétate de sodium.

L'aldéhyde cristallisant, est essoré.

Rendement = 4,5 gr (soit 75 % par rapport au méthyl-2 benzofuranne.)

Après trois recristallisations de l'éther de pétrole léger (fraction = 35-60°) on obtient de belles aiguilles jaune or.

F = 79° (x)

$C_{18}H_8O_2$ = 160°	Calculé	C %	75	H %	5
	Trouvé	C %	75,2	H %	5,2

Semi-carbazone de XL

Recristallisé de l'éthanol en aiguilles jaune citron qui, par chauffage progressif, se décomposent au dessus de 222° et fondent instantanément par projection à 243°

$C_{11}H_{11}O_2N_3$ = 217	Calculé	N %	19,3
	Trouvé	N %	19

(x) Tous nos points de fusion ont été pris au bloc maquenne et sont donnés sans correction.

Méthyl-2 benzofuranne XXXIX

Par la méthode de KISHNER et WOLFF, nous avons pu réduire le formyl-2 benzofuranne en méthyl-2 benzofuranne, mais avec des rendements peu satisfaisants. Cette réaction entraîne des résinifications abondantes.

21,5 gr. de formyl-2 benzofuranne (0,147 mole) sont mis en solution dans 100 cc de diéthylène glycol.

On ajoute en une seule fois à cette solution 10 gr. d'hydrate d'hydrazine (0,2 mole, large excès) et chauffe l'ensemble jusqu'à ébullition du solvant. Après refroidissement, on décompose l'hydrazone formée en versant dans le mélange 11,2 gr de potasse (0,2 mole) et en chauffant à l'ébullition pendant 2 h.

On laisse refroidir et décompose par l'eau chlorhydrique. La fraction organique ayant distillé au cours de la réaction et recueillie dans un würtz collecteur monté sur l'appareil est additionné à la solution aqueuse résultant de la décomposition de la masse réactionnelle. On extrait au benzène, lave deux fois à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 anhydre, filtre, chasse, distille et rectifie sous pression normale.

E = 189 - 191°

Rendement (x) = 5 g. soit 25,7 % (conforme à la description qu'en donne la littérature)

(x) Pour tous les produits liquides, nos rendements sont calculés en produit rectifié.

Des queues abondantes n'ont pu être distillées sous la pression de I5 mm (large décomposition).

Diméthyl-2,3 benzofuranne XLI

1,5 g de méthyl-2 formyl-3 benzofuranne

1 g. d'hydrate d'hydrazine

7cc de diéthylène glycol

On chauffe à ébullition et additionne 1 gr de potasse le chauffage à l'ébullition est poursuivi pendant 2 h.

On traite comme précédemment

$E_{I5\ mm}$ = I00 - I0I°

Rendement = 50 %

n_D = 1,559I/ $_{23°}$

$C_{I0}H_{I0}O$ = I46	Calculé	C %	82,1	H %	6,8
	Trouvé	C %	82,2	H %	6,5

α -(Benzofuryl-2)- β -benzoyl éthylène XLII

1,7 g. de formyl-2 benzofuranne et 1,7 gr d'acétophénone (excès) sont mis en solution dans l'éthanol et chauffés à 50-60°. On traite alors la solution alcoolique avec deux gouttes d'une solution sodique à 20 % et agite pendant I5 minutes à la même température. La chalcone cristallise rapidement par refroidissement, mais ne précipite intégralement que par addition d'eau.

Par trois recristallisations dans l'éthanol dilué à

40 % d'eau, elle donne de fines aiguilles soyeuses, jaune citron.

F = 9I°

$C_{I7}H_{I2}O_2$ = 248	Calculé	C %	82,2	H %	4,83
	Trouvé	C %	8I,9	H %	4,7

×

× ×

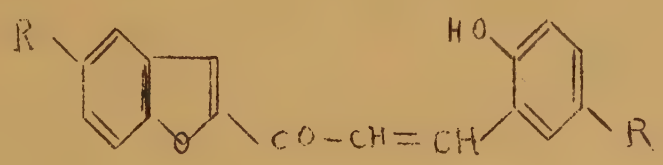
CHAPITRE II

DERIVES DE L'ACETYL-2 BENZOFURANNE (XLIII)

La préparation de l'acétyl-2 benzofuranne et des composés analogues, a été effectuée d'après la technique indiquée par STOERMER et SCHAEFFER (12) à partir des sels de potassium des aldehydes orthohydroxylés correspondants, en faisant agir sur ceux-ci la monochloracétone en milieu alcoolique.

Cette méthode est qualitativement d'une portée générale. Toutefois, les rendements en cétones benzofuranniques montant au maximum à 60-65 %, nous avons cherché si cette limitation était dûe à un équilibre chimique ou à une réaction parasite.

A l'occasion de plusieurs préparations selon cette méthode strictement appliquée selon les indications de STOERMER et SCHAEFFET, nous avons pu isoler des chalcones du type :

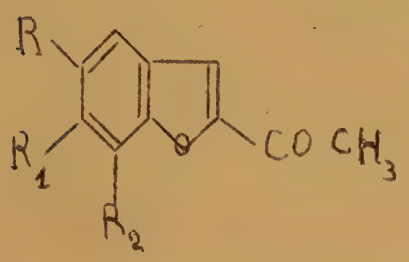


(orthohydroxycinnamoyl -2 benzofuranne. De tels composés deviennent les produits principaux de la réaction si l'on opère en présence d'un excès d'aldehyde ou même si l'on prolonge la durée de chauffage.

Cette formation de chalcones - aisément prévisible, puisque la réaction de STOERMER et SCHAEFFER réunit toutes les conditions nécessaires à leur formation - permet d'ex-

pliquer la limitation de rendement signalée plus haut.

Nous étudions ici l'acétyl-2 benzofuranne (XLIII) ainsi que deux de ses dérivés substitués sur le noyau benzénique : l'acétyl-2 chloro-5 benzofuranne (XLIV) et l'acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne (XLV).

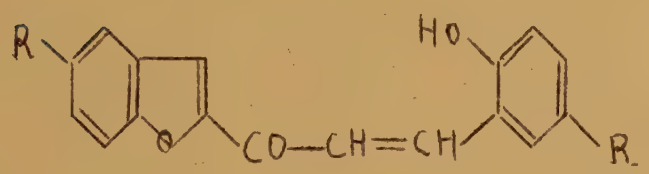


(XLIII $R = R_1 = R_2 = H$

(XLIV) $R_1 = R_2 = H$ $R = Cl$

(XLV) $R = R_1 = H$ $R_2 = OCH_3$

Dans la préparation des matières premières, nous avons isolé les chalcones suivantes : l'(orthohydroxycinnamoyl)-2 benzofuranne (XLVI) et l'(hydroxy-2' chloro-5' cinnamoyl)-2 chloro-5 benzofuranne (XLVII)

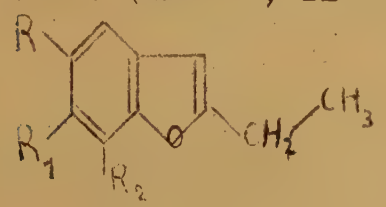


(XLVI) $R = H$

(XLVII) $R = Cl$

<u>Réduction (méthode de KISHNER-WOLFF HUANG MINLON)</u>

Nous avons réduit ces benzofurannes-2 acétylés (XLIII, XLIV et XLV) en benzofurannes-2 éthylés correspondants (XLVIII, IL et L), avec des rendements de 9I % dans



(XLVIII) $R = R_1 = R_2 = H$

(IL) $R_m = R_2 = H$ $R = Cl$

(L) $R = R_1 = H$ $R_2 = OCH_3$

le cas de l'éthyl-2 benzofuranne , sans qu'on note de coupure des chaines latérales ou d'ouverture du cycle benzofurannique, sauf l'éthyl-2 benzofuranne, déjà décrit par SCHRINER et ANDERSON (13) en 1939 - qui l'obtenaient à coté de l'éthyl-2 coumaranne en réduisant l'acétyl-2 benzofuranne par le platine colloïdal - ces composés n'étaient pas décrits jusqu'ici dans la littérature.

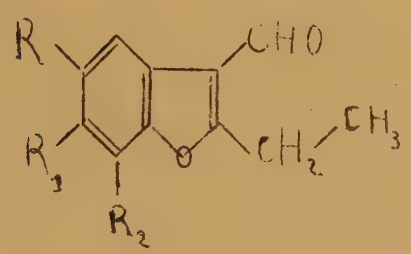
Formylation

Par formylation des divers composés précédents, selon la technique déjà évoquée dans le premier chapitre, nous avons obtenu dans d'excellentes conditions, les trois aldéhydes suivants :

l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (LI)

l'éthyl-2 formyl-3 chloro-5 benzofuranne (LII)

et l'éthyl-2 formyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LIII)



(LI) $R = R = R_2 = H$

(LII) $R = R_2 = H \quad R = Cl$

(LIII) $R = R_1 = H \quad R_2 = OCH_3$

La comparaison des rendements des diverses formylations dans la série benzofurannique fait apparaître une diminution de réactivité quand on passe du méthyl-2 à l'éthyl-2 benzofuranne et montre l'influence favorable d'un groupement méthoxylé sur le noyau benzenique et l'effet contraire

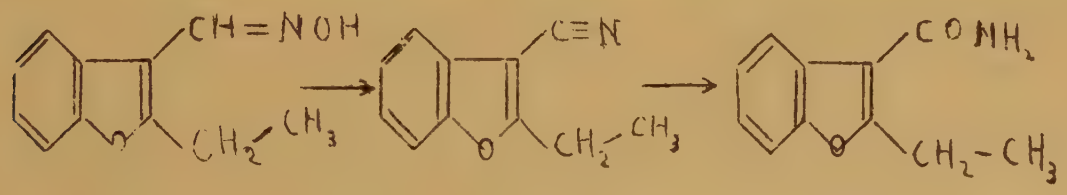
d'un halogène (cf. Tableau I)

TABLEAU I

Composé préparé	Temps de chauffage	Rendement en Aldehyde cherché
méthyl-2 formyl-3 benzofuranne (XL)	11 h.	75 %
éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (LI)	11 h.	65,8 %
éthyl-2 formyl-3 chloro-5 benzofuranne (LII)	11 h.	5 - 6 %
éthyl-2 formyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LIII)	4 h.	76 %

Parmi les aldehydes ainsi préparés, nous avons particulièrement étudié l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (LI) dont l'oxime (LIV) a pu être deshydratée en nitrile (LV) par l'anhydride acétique.

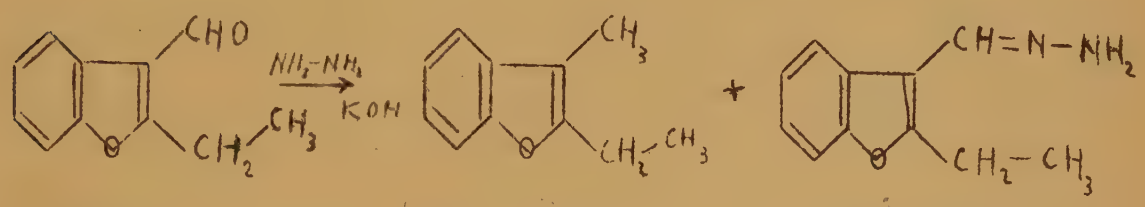
La poursuite de l'hydrolyse en présence d'acide sulfurique sur le nitrile de l'acide éthyl-2 benzofuranne-3



(LIV) (LV) (LVI)

carboxylique (LV) ne dépasse pas le stade de l'amide (LVI) alors que les essais d'hydrolyxe par la potasse alcoolique restent totalement infructueux.

La réduction de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne (LI) en éthyl-2 méthyl-3 benzofuranne (LVII), selon la technique



(LI) 38% (LVII) 60% (LVIII)

de WOLFF-KISHNER, s'effectue avec des rendements n'excédant pas 38 % dans le cas le plus favorable. 60 % du produit est récupéré sous forme d'hydrozone (LVIII) - non décomposée après 2 h. I/2 d'ébullition dans le diéthylène glycol en présence d'un excès de potasse - ce qui met en relief un premier cas d'empêchement stérique dont nous rencontrerons bien d'autres exemples en série benzofurannique.

Acylation selon FRIEDEL et CRAFTS

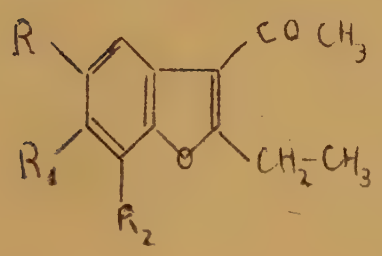
Contrairement à la coumarone elle-même, qui se résinifie très rapidement dans les conditions normales de la réaction de FRIEDEL et CRAFTS - même si l'on emploie le chlorure stannique comme catalyseur - les divers éthyl-2 benzofuranne étudiés se sont excellemment comportés vis à vis de cette réaction, ce qui confirme encore la règle de portée générale, concernant la stabilisation du noyau benzofurannique par

substitution alcoylique. L'éthyl-2 benzofuranne, l'éthyl-2 chloro-5 benzofuranne et l'éthyl-2 méthoxy-7 benzofuranne nous ont permis de préparer les corps :

éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne (LIX)

éthyl-2 acétyl-3 chloro-5 benzofuranne (LX)

et éthyl-2 acétyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LXI)



(LIX) $R = R_1 - R_2 - H$

(LX) $R_1 = R_2 = H$ $R = Cl$

(LXI) $R = R_1 - H$ $R_2 = OCH_3$

La courbe des rendements enregistrés apparait sensiblement analogue à celle observée dans les réactions de formylation précédemment décrites (Cf. Tableau II)

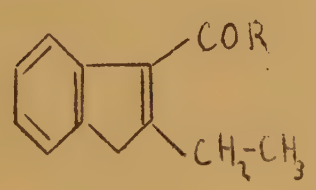
TABLEAU II

Cétones préparées	Temps de contact avec le catalyseur à température ordinaire	Rendement en céto ne, calculé par rapport aux éthyl coumarones de départ
éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne (LIX)	3 h.	80,7 %
éthyl-2 acétyl-3 chloro-5 benzofuranne (LX)	3 h.	27 %
éthyl-2 acétyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LXI)	I4 minutes	54 %

Si l'on substitue le chlorure d'aluminium au Cl_4Sn la condensation du chlorure d'acétyle sur l'éthyl-2 benzofuranne s'effectue encore, mais pour un temps de contact égal, les rendements sont beaucoup plus faibles pour les mêmes proportions de réactifs.

On peut étendre, sans difficulté, la réaction de FRIEDEL et CRAFTS jusqu'ici limitée à l'emploi du chlorure d'acétyle, à la condensation sur le noyau benzofurannique substitué en 2 de chlorures d'acides aliphatiques supérieurs, aromatiques et aryl aliphatiques.

Les corps suivants ont été isolés et caractérisés par leurs oximes.

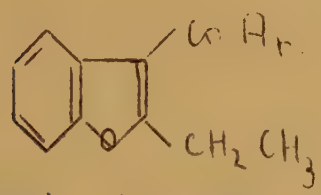


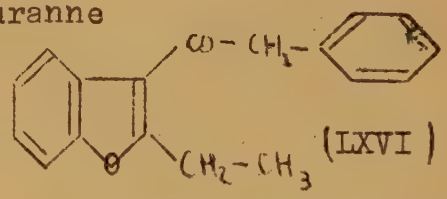
(LXII) $R = C_2H_5$

(LXIII) $R = {}_nC_3H_7$

(LXII) éthyl-2 propionyl-3 benzofuranne

(LXIII) éthyl-2 n, butyryl-3 benzofuranne





(LXVI)

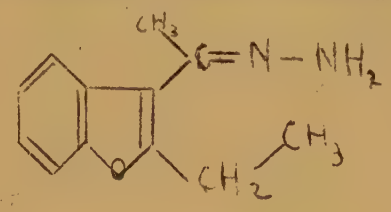
éthyl-2 phénacétyl-3 benzofuranne

(LXIV) $A_r = C_6H_5$ (LXV) $A_r = C_6H_4-CH_3$

éthyl-2 benzoyl-3 benzofuranne (LXIV)

éthyl-2 (paraméthyl benzoyl)3 benzofuranne (LXV)

Pour approfondir l'étude des cétones éthyl-2 acyl-3 benzofuranniques, nous avons choisi comme exemple typique l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne. Des tentatives de réduction de ces composés ont été négatives et l'on a toujours récupéré intégralement l'hydrazone (LXVIII) non décomposable par

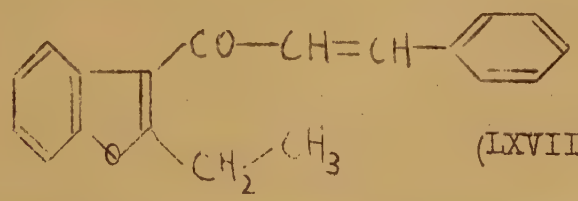
(LIX) $\xrightarrow[KOH]{NH_2-NH_2}$ 

(LXVII)

la potasse. Similairement, la réaction de PFITZINGER appliquée à (LIX) n'engendre aucun acide cinchoninique.

Nous retrouvons dans ce cas un effet d'empêchement stérique très marqué, analogue à celui signalé par BUU HOI et CAGNIANT en 1943 (déjà cité) au cours d'une étude dans la série du thianaphtène (essai négatif de condensation de l'isatine en milieu potassique sur l'acétyl-2 éthyl-3 thianaphtène).

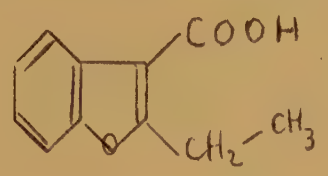
Par contre, par condensation de (LIX) avec l'aldéhyde benzoïque en milieu éthanolique alcalin, nous avons bien obtenu la chalcone (LXVIII) ou éthyl-2 cinnamoyl-3 benzofuranne.



(LXVIII)

Un essai de dégradation oxydante de LIX selon la technique de COULSON par l'hypobromite de sodium, a mené à

l'acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique (LXIX) dont il serait intéressant d'étudier l'action sur la croissance des

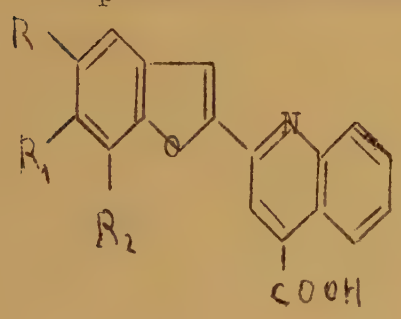


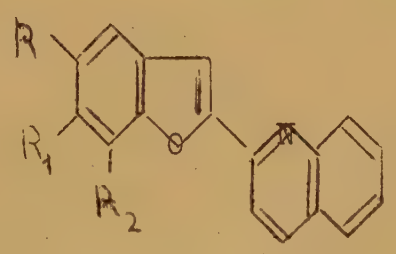
(LXIX)

p antes (si l'on se refère à l'activité phytohormonale des acides benzofuryl-acétique.)

Réaction de PFITZINGER

Si la condensation de (LIX) sur l'isatine s'avère infructueuse, il n'en est pas de même des acyl-2 benzofurannes. Nous avons pu obtenir ainsi les acides cinchoninques (LXX) acide (benzofuryl-2')-2 cinchoninique, (LXXI) acide (chloro-5' benzofuryl-2')2 cinchoninique et (LXXII) acide (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 cinchoninique, respectivement à partir des cétones (XLIII, XLIV et XLV), toutes ces con-





(LXX) $R = R_I = R_2 = H$ (LXXIII) $R = R_I = R_2 = H$

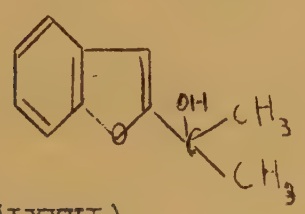
(LXXI) $R_I = R_2 = H$ $R = Cl$ (LXXIV) $R_I = R_2 = H$ $R = Cl$

(LXXII) $R = R_I = H$ $R_2 = OCH_3$ (LXXV) $R = R_I = H$ $R_2 = OCH_3$

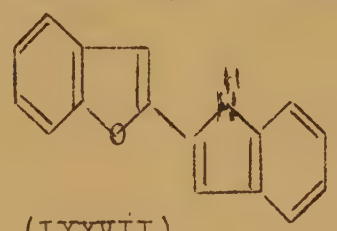
densations s'effectuant avec des rendements presque quantitatifs après un temps relativement court de 8 h. de chauffage.

La décarboxylation de ces acides cinchoniniques par simple pyrolyse à pression normale et distillation directe conduit aux quinoléines (LXXIII), (benzofuryl-2')-2 quinoléine, (LXXIV) (chloro-5' benzofuryl-2')-2quinoléine et (LXXV) (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 quinoléine, correspondantes, composés bien cristallisés et caractérisables en outre par leur picrate.

Somme dérivés intéressants de l'acétyl-2 benzofuranne nous avons en outre préparé le diméthyl-benzofuryl-2 carbinol (LXXVI) pour l'odeur qu'il pouvait présenter et qui s'est effectivement révélée agréable, ainsi que l'indole



(LXXVI)



(LXXVII)

formé par cyclisation de l'hydrazone de l'acétyl-2 benzofuranne, le (benzofuryl-2')-2 indole (LXXVII) afin d'étendre l'application de la réaction de FISCHER à la série benzofurannique.

x

x x

Partie Expérimentale

Acétyl-2 benzofuranne (XLIII)

(technique type de préparation d'un acétyl-2 benzofuranne)

Nous avons utilisé pour cette préparation, la technique originale de STOERMER et SCHAEFFER (I2), qui donne au maximum - dans les meilleures conditions - un rendement de 65 % de cétone à partir de l'aldéhyde salicylique.

En dépit de multiples tentatives, nous n'avons pu augmenter les rendements, somme toute relativement satisfaisants.

A une molécule d'aldéhyde salicylique (I22 gr.) en solution dans l'éthanol, on ajoute une molécule de potasse en solution alcoolique et, par petites portions et avec précaution, 1,1 molécule de monochloracétone. La réaction est vive dès le début de l'addition. Simultanément et très rapidement, une coloration rouge foncé se développe dans le milieu réactionnel, tandis qu'un abondant précipité de ClK apparait progressivement. On chauffe au reflux pendant 2 h. et après refroidissement verse dans une large quantité d'eau.

On extrait au benzène, lave plusieurs fois à l'eau, sèche sur SO_4Na_2 sec, chasse le solvant et distille.

L'aldéhyde de départ n'ayant pas réagi et la cétone benzofurannique obtenue passent simultanément à la distillation - soit en mélange azéotropique, soit par suite d'un entraînement.

La détermination d'une température d'ébullition précise est ainsi rendue très difficile, de même qu'un fractionnement correct. C'est par cristallisation dans l'éthanol qu'on parvient au mieux à séparer les différents constituants du mélange ayant distillé sur un léger palier.

A l'état pur, l'acétyl-2 benzofuranne distille à I40-I45°/$_{I5\ mm}$ et recristallise de l'éthanol en aiguilles incolores : F = 75-76°.

Rendement : IOI gr. soit 63 % par rapport à l'aldehyde salicylique.

Au cours de l'extraction au benzène du mélange réactionnel décomposé par l'eau, et acidifié par SO_4H_2 dilué, nous avons pu séparer un produit bien cristallisé dont la composition centésimale correspond à celle de l'(ortho hydroxy cinnamoyl)-2 benzofuranne (XLVI) dont on pouvait logiquement attendre la formation au cours d'une telle réaction.

(XLVI) recristallise du benzène ou de l'éthanol en fines aiguilles jaune moutarde qui, par chauffage progressif se décomposent au dessus de I77° et se décomposent instantanément par projection à I93°.

(XLVI) est soluble en milieu alcalin et développe avec SO_4H_2 pur une belle coloration d'halochromie rouge sang. (ces caractères se retrouvent pour les autres chalcones hydroxylées du même type, que nous décrirons ultérieurement).

Cette chalcone, qui se forme habituellement dans des proportions de 5 à I5 % (par rapport à la cétone (XLIII) pour un temps de chauffage compris entre 2 et 4 h. devient le fruit essentiel de la réaction pour un chauffage prolongé pendant I8 h ou si l'on opère en présence d'un excès d'aldéhyde; la limitation des rendements en cétone benzofurannique constamment observée dans l'application de la réaction de STOERMER et SCHAEFFER, pourrait bien s'expliquer par la formation de cette chalcone.

Hydrazone de l'acétyl-2 benzofuranne (LXXVIII)

Recristallisée de l'éthanol en belles paillettes légèrement ambrées, qui fondent par chauffage progressif à I44° et instantanément par projection à I46°

$C_{I0}H_{I0}ON_2$ = I74

Calculé	C %	68,9	H %	5,7	N %	I6,0
Trouvé	C %	68,8	H %	5,7	N %	I5,8

Acétyl-2 chloro-5 benzofuranne (XLIV)

II0 g. (0,70 mole) d'aldehyde chloro-5 salicylique
42 g. (0,75 mole) de KOH
69 g. (0,75 mole) de monochloracétone,

sont mélangés sous une vigoureuse agitation, dans un erlenmeyer de 2 litres. Après I5 minutes d'abandon à la température ordinaire, on chauffe à doux reflux pendant 3 h. et traite comme précédemment.

$E_{12\ mm} = 175°$

Rendement : 78 gr. soit 60 % par rapport à l'aldehyde chloro-5 salicylique.

Recristallise de l'éthanol en fines aiguilles légèrement crème : F = 103 (littérature : F = 104°)

Chalcone isolée dans la préparation de (XLIV)

(hydroxy-2' chloro-5' cinnamoyl)-2 chloro-5 benzofuranne (XLVII).

Donne après une recristallisation du benzène (très soluble) et 2 recristallisations de la ligroïne (70-80) de fines aiguilles jaune qui fondent avec décomposition par chauffage progressif, au dessus de 190° et se décomposent instantanément par projection à 222°.

$C_{17}H_{10}O_3Cl_2$ = 333

Calculé	C %	61,2	H %	3
Trouvé	C %	61,5	H %	3,1

Acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne (XLV)

Quantités de réactifs

ortho vanilline	100 g.	(0,65 mole)
KOH	38 g.	(0,67 mole)
monochloracétone	66,5 g.	(0,71 mole)

dans l'éthanol.

Temps de chauffage au reflux : 2 h.

A la distillation, on récupère 22 g. d'ortho vanil-

line n'ayant pas réagi.

$E_{15\ mm}$ = 175-180°

Rendement : 58 g. soit 46,4 % par rapport à l'orthovanilline.

Après plusieurs recristallisations de l'éther de pétrole (fraction 35-60) on obtient de fines aiguilles légèrement jaunâtres - F : 94°

(XLV), bien soluble dans l'eau à chaud, peut également y être recristallisée.

Développe une halochromie jaune orangé dans SO_4H_2.

$C_{11}H_{10}O_3$ = 190

Calculé	C %	69,4	H %	5,2
Trouvé	C %	69,4	H %	5,3

Si l'on n'a pas isolé de chalcone, comme habituellement - l'excès de chloracétone utilisé et le temps de chauffage relativement court pouvant en être la cause - il n'est pas exclu d'en envisager la formation bientôt suivie de décomposition, comme sembleraient l'indiquer les quantités assez importantes de queues indistillables observées.

Ethyl-2 benzofuranne (XLVIII)

A une solution chaude de 100 g. d'acétyl-2 benzofuranne (0,625 mole) dans 250 cc de diéthylène glycol, on ajoute d'un seul coup 100 g. d'hydrate d'hydrazine (large excès).

On chauffe jusqu'à l'ébullition du diéthylène glycol laisse refroidir, et verse alors dans la solution 90 g. de

potasse finement pulvérisée. Le chauffage à douce ébullition fait apparaitre des mousses abondantes qui marquent la décomposition de l'hydrazone en dérivé réduit et en N_2

On parachève la réaction en maintenant le mélange réactionnel pendant 2 h. à l'ébullition. Après refroidissement, l'éthyl-2 benzofuranne surnage dans le liquide réactionnel sous forme d'une huile claire.

Au cours de la réduction - une partie du produit entraîné par l'eau de la réaction distillant - a été recueillie dans un Würtz branché à l'extrémité de l'appareil qui comprend un réfrigérant descendant. Cette fraction entraînée est mélangée avec le liquide réactionnel, qu'on décompose par l'eau chlorhydrique. On extrait plusieurs fois à l'éther, lave abondamment à l'eau la couche éthérée, la sèche sur SO_4Na_2 anhydre, filtre, chasse et distille.

E_N = 2II-2I2° avec légère décomposition

$E_{I5\ mm}$ = 99-I0I°

$n_{D\ 26°}$ = 1,5522

Rendement : 83 gr soit 9I % par rapport à l'acétyl-2 benzofuranne.

$C_{I0}H_{I0}O$ = I46

Calculé	C %	82,1	H %	6,8
Trouvé	C %	82,3-82,1	H %	6,8-7

(XLVIII) constitue un liquide presque incolore, limpide, présentant une odeur légèrement anisée.

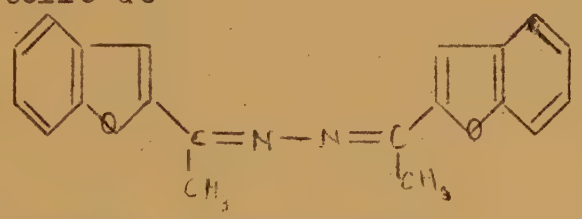
(Ces caractères s'avèrent conformes à la description qu'en donnent SCHRINER et ANDERSON (I3))

Au cours d'un premier essai de réduction, effectué en utilisant seulement un faible excès d'hydrate d'hydrazine nous avons isolé un produit F = I67°, fines aiguilles jaunes après 3 recristallisations de l'éthanol.

La composition centésimale de (LXXIX)

Trouvé C % 75,7 H % 5,1 N % 8,6

correspond à celle de



cétazine de l'acétyl-2 benzofuranne.

$C_{20}H_{I6}O_2N_2$ = 3I6

Calculé C % 75,9 H % 5 N % 8,8

Nous avons repréparé ce même produit par simple chauffage de I0 g. d'acétyl-2 benzofuranne hydrazone (LXXVIII) avec I0 g. d'acétyl-2 benzofuranne, dans l'éthanol à l'ébullition pendant quelques heures (jusqu'à précipitation).

<u>Ethyl-2 chloro-5 benzofuranne (IL)</u>

A 33 g. d'acétyl-2 chloro-5 benzofuranne, dans
I50 g. de diéthylène glycol, on ajoute
30 g. d'hydrate d'hydrazine.

On chauffe à l'ébullition, laisse refroidir, traite par 30 gr de potasse et porte de nouveau 3 h. à l'ébullition

Traitement habituel

$E_{15\ mm}$ = 128-129°

Rendement : 25 gr (soit 81,7 % par rapport à l'acétyl-2 chloro-5 benzofuranne) d'un liquide légèrement ambré, présentant une odeur fortement anisée.

$n_{D\ 19°}$ = 1,5709

$C_{10}H_9OCl$ = 180,5

Calculé	C %	66,4	H %	4,9
Trouvé	C %	66,1	H %	4,7

<u>Ethyl-2 méthoxy-7 benzofuranne (L)</u>

Quantités de réactifs

22 g. d'acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne

100 cc de diéthylène glycol

22 g. d'hydrate d'hydrazine

20 g. de potasse

Temps de chauffage à l'ébullition : 2 h.

Technique et traitement habituels

$E_{13\ mm}$ = 136-137°

Rendement : 16,5 g. (soit 81,2 % par rapport à l'acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne) d'un liquide limpide, légèrement ambré, possédant une odeur anisée.

$n_{D\ 22°5}$ = 1,5610

$C_{II}H_{I2}O_2$ = I76

Calculé	C %	75	H %	6,8I
Trouvé	C %	74,8	H %	6,76

Formylation au moyen de la diméthyl-formamide

Ethyl-2 formyl-3 benzofuranne (LI)

La technique utilisée est identique à celle déjà décrite au premier Chapitre pour la préparation de (XXXVIII et XL), avec les quantités suivantes de réactifs :

30 g. d'éthyl-2 benzofuranne (0,2 mole)

I6,5 g. de diméthyl formamide (0,22 mole)

34,6 g. d'oxychlorure de phosphore (0,22 mole)

Temps de chauffage : 11 h. à l'ébullition du bain-marie.

La décomposition est effectuée après refroidissement, par 250 cc d'une solution concentrée d'acétate de sodium.

Après le traitement habituel, on obtient un produit

$E_{I5\ mm}$ = I48-I50°

Rendement : 23,5 gr en produit rectifié (soit 65,8 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne), qui est un liquide jaune ambre

$n_{D\ 22°5}$ = 1,58I3

Pour la synthèse de cet aldehyde, nous avons également essayé le N-méthyl formanilide, mais les rendements

en (LI) se sont révélés sensiblement inférieurs, pour une quantité plus importante de résines indistillables.

(Dans le cas de l'emploi de la N-méthyl formanilide, on entraîne de préférence à la vapeur l'aldehyde formé ce qui facilite sa séparation du milieu réactionnel).

$C_{II}H_{IO}O_2$ = I74

Calculé	C %	75,8	H %	5,7
Trouvé	C %	75,5	H %	5,6

Développe une halochromie rouge cerise intense dans SO_4H_2.

L'oxime (LIV) dérivé de l'aldehyde (LI)

cristallise difficilement à l'état brut, mais distille sans décomposition (E = I80-I8I).

Après rectification, et plusieurs recristallisations de la ligroïne lourde, elle forme des microcristaux incolores

F = 77 - 78°

$C_{II}H_{II}O_2M$ = I89

Calculé	C %	69,8	H %	5,8	H %	7,3
Trouvé	C %	70,5	N %	5,8	H %	7,5

Ethyl-2 formyl-3 chloro-5 benzofuranne (LII)

Au mélange de I2 g d'éthyl-2 chloro-5 benzofuranne (0,07 mole) et de 6 g. de dimethyl formamide (0,082 mole) on ajoute I3 gr d'oxychlorure de phosphore (0,082 mole)

sans refroidir.

On chauffe IO-II h. à la température du bain marie laisse refroidir, décompose avec 200 cc d'une solution saturée de CH_3COONa et traite comme précédemment.

A la distillation, on récupère 8 gr de produit de départ (IL) et sépare 1 gr (soit 5-6 % par rapport à IL) d'un composé liquide

$E_{15\ mm} = 175°$

Cette trop faible quantité d'aldehyde obtenu ne permettant pas une purification satisfaisante, nous nous sommes borné à définir (LII) par son oxime qui après recristallisation de la ligroïne (E = 75=85) puis de l'éther de pétrole (E = 35-60) se présente sous forme de magnifiques aiguilles incolores.

F = 98°

$C_{11}H_{10}O_2NCl = 223,5$

Calculé	C %	59	H %	4,4	N %	6,2
Trouvé	C %	59,3	H %	4,4	N %	6,2

Ethyl-2 formyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LII)

On opère, selon la technique habituelle, sur

8 g. d'éthyl-2 méthoxy-7 benzofuranne (0,045 mole)

4 g. de diméthyl formamide (0,054 mole)

8,3 g. d'oxychlorure de phosphore (0,054 mole)

Temps de chauffage à l'ébullition du bain-marie 4 h. (jusqu'à cessation du dégagement d'HCl).

Après le traitement à CH_3COONa, l'aldehyde (LIII) cristallise. Après recristallisation de l'éther de pétrole (E = 35-60) elle donne de magnifiques aiguilles incolores et translucides qui développent une halochromie jaune dans SO_4H_2.

F = 62°

Rendement : 7 gr (soit 76 % par rapport à (L)).

$C_{I2}H_{I2}O_3$ = 204

Calculé	C %	70,5	H %	5,8
Trouvé	C %	70,8	H %	6

Semicarbazone de (LIII)

Recristallisée de l'éthanol dilué à 50 % en fines aiguilles légèrement crème.

F = I74 °

$C_{I3}H_{I5}O_3N_3$ = 26I

Calculé	N %	I6,0
Trouvé	N %	I5,8

Acylation selon FRIEDEL et CRAFTS

Ethyl-2 acétyl-3 benzofuranne (LIX)

A une solution de 29 g. d'éthyl-2 benzofuranne (0,2 mole) dans 200 cc de sulfure de carbone très sec, on ajoute I6 g. de chlorure d'acétyle fraîchement rectifié. L'appareil

comprend un erlenmeyer de 500 cc surmonté d'une ampoule à brome et d'une garde à chlorure de calcium. Par l'ampoule à brome, on ajoute goutte à goutte 52 gr de chlorure stannique. Le liquide réactionnel se colore rapidement en rouge grenat et l'on note un léger dégagement d'HCl.

On refroidit à température ordinaire par un bain d'eau et agite la masse réactionnelle pendant la durée de l'addition du Cl_4Sn. On abandonne ensuite 3 h. à température ordinaire; deux couches se séparent.

On décompose à l'eau, extrait les jus 2 fois au sulfure de carbone, lave 2 fois à l'eau et décante la couche sulfocarbonée qui est alors colorée en jaune et parfaitement limpide.

Après séchage sur SO_4Na_2 anhydre, on filtre, chasse et distille un liquide jaune

$n_{D\ 27°} = 1,5679$

$E_{20\ mm} = 165-166°$

Rendement : 30 g. (soit 80,6 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne (XLVIII))

Aucune trace de résinification n'a été observée. (LIX) développe une halochromie orangé rouge dans SO_4H_2.

Oxime de (LIX)

L'oxime de l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne cristallise difficilement à l'état brut. Elle distille sans décom-

position (à I94-I95°/$_{20\ mm}$) et après rectification et recristallisation de la ligroïne (E = 75-85) donne de fines aiguilles incolores.

F = 80-8I°

$C_{I2}H_{I3}O_2N$ = 203

Calculé	C %	70,9	H %	6,4	N %	6,8
Trouvé	C %	70,8	H %	6,4	N %	6,7

La thiosémicarbazone de (LIX), formée après 3 h. de chauffage à l'ébullition dans l'éthanol de (LIX) en présence de thiosemi carbazide est séparée en précipitant par l'eau le milieu réactionnel alcoolique, et recristallisée de l'éthanol dilué en microcristaux incolores.

F = I48°

$C_{I3}H_{I5}O\ N_3S$ = 26I

Calculé	C %	59,7	H %	5,7	N %	I6,0
Trouvé	C %	59,6	H %	5,7	N %	I5,5

Ethyl-2 propionyl-3 benzofuranne (LXII)

Quantités de réactifs :

I0 g. d'éthyl-2 benzofuranne

6,5 g. (léger excès) de chlorure de propionyl rectifié

75 cc de S_2C anhydre

I8 g. de chlorure stannique

Un précipité apparaît rapidement, on abandonne I8 h à température ambiante et traite comme précédemment.

$E_{17-18\ mm} = 163-164°$

On obtient 10,3 gr de (LXIII) rectifié (soit 74,6 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne) sous forme d'une huile jaune, incristallisable, qui développe une hælochromie jaune dans SO_4H_2.

$n_{D\ 24°} = 1,565$

Oxime de (LXIII)

Après 3 recristallisations de la ligroïne lourde, donne de belles aiguilles incolores.

F = 93° (par projection)

$C_{13}H_{15}O_2N$ = 217

Calculé	C %	71,8	H %	6,9	N %	6,4
Trouvé	C %	71,5	H %	6,8	N %	6,9

Ethyl-2 butyryl-3 benzofuranne (LXIII)

Quantités de réactifs

10,5 g. éthyl-2 benzofuranne

8 g. chlorure de butyryl fraîchement préparé

100 cc de S_2C très sèc

18 g. de Cl_4Sn

Temps de réaction

3 h. à la température ambiante.

Distillation

1°/- on récupère 1,8 g. d'éthyl-2 benzofuranne n'ayant pas réagi.

2°/- $E_{20\ mm}$ = I78

Rendement : 8,5 g. (soit 57,8 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne) d'une huile visqueuse qui se solidifie très rapidement.

Après 3 recristallisations de la ligroïne on obtient des aiguilles soyeuses et translucides presque incolores

F = 62-63°

$C_{I4}H_{I6}O_2$ = 216

Calculé	C %	77,7	H %	7,4
Trouvé	C %	77,6	H %	7,4

Ethyl-2 benzoyl-3 benzofuranne (LXIV)

Quantités de réactifs

I0 g. éthyl-2 benzofuranne

11 g. de chlorure de benzoyl

I00 cc de sulfure de carbone

I8 g. de chlorure stannique

Temps de réaction

I8 h. à la température ordinaire

$E_{I5\ mm}$ = 2I0°

Rendement ; 3,5 g. (soit 20,5 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne) d'une huile jaune, rebelle à la cristallisation.

La fonction cétone de (LXIV) est caractérisée par la belle halochromie rouge qu'elle forme avec SO_4H_2.

Oxime de (LXIV)

Après recristallisation de la ligroïne lourde, elle se présente sous forme d'aiguilles incolores.

F = II8°

$C_{I7}H_{I5}O_2N$ = 265

Calculé	C %	76,9	H %	5,6	N %	5,2
Trouvé	C %	77,2	H %	5,4	N %	5,6

Ethyl-2 (méthyl-4' benzoyl)-3 benzofuranne (LXV)

Quantités de réactifs

6,5 g. d'éthyl-2 benzofuranne

8 g. de chlorure de paraméthyl benzoyl

75 cc de S_2C parfaitement sec

I2 g. de chlorure stannique.

Temps de réaction

I8 h. à température ambiante.

Dans ce cas, la décomposition du complexe intermédiaire s'avère difficile et l'on doit insister beaucoup dans le traitement de la masse réactionnelle.

$E_{I5\ mm}$ = 225°

Rendement (après rectification) : 4,5 g. (soit 38,4 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne) d'un liquide huileux, jaune citron, incristallisable, et qui présente une belle halochromie orangé rouge dans SO_4H_2

$n_{D\ 23°}$ = I,6I49

Oxime de LXV

Après recristallisation de la ligroïne lourde, se présente sous forme d'aiguilles incolores

F = I6I°

$C_{I8}H_{I7}O_2N$ = 279

Calculé	C %	77,4	H %	6,0	N %	5,0
Trouvé	C %	77,6	H %	6,0	N,%	4,75

Ethyl-2 phénacétyl-3 benzofuranne (LXVI)

Quantités de réactifs

I0 g. d'éthyl-2 benzofuranne

I2 g. de chlorure de phénacétyl

I00 cc de S_2C très sec

I6 g. de Cl_4Sn

Temps de réaction : I8 h. à température ordinaire

A la distillation on obtient :

1°/- 1 gr. d'éthyl-2 benzofuranne récupéré

2°/- 11 g. d'une huile jaune, incristallisable (E_{I6mm} = 232-233°), qui développe une halochromie brun intense dans SO_4H_2.

$n_{D\ 20°}$ = 1,6I38

Rendement : 9,5 g. (soit 52,7 % par rapport à l'éthyl-2 benzofuranne).

Oxime de LXVI

Après 6 recristallisations de la ligroïne lourde, on obtient finalement des paillettes translucides et incolores

F = II6°

$C_{I8}H_{I7}O_2N$ = 279

Calculé	C %	77,4	H %	6,0	N %	5
Trouvé	C %	77,7	H %	6,5	N %	5,3

Ethyl-2 acétyl-3 chloro-5 benzofuranne (LX)

Quantités de réactifs

9 g. d'éthyl-2 chloro-5 benzofuranne

6 g. de chlorure d'acétyle

80 cc de S_2C anhydre

I6 g. de Cl_4Sn

Temps de réaction

3 h. à température ordinaire

A la distillation, on obtient

I°/- 4,5 gr. d'éthyl-2 chloro-5 benzofuranne récupéré

2°/- 3 gr. d'un composé ($E_{I3\ mm}$ = I79°) soit 27 % par rapport à l'éthyl-2 chloro-5 benzofuranne) qui cristallise rapidement.

Après recristallisation de l'éther de pétrole léger (E = 35-60°) on obtient de fines aiguilles incolores, qui développent une halochromie jaune dans SO_4H_2

F = 58-59°

$C_{12}H_{11}O_2Cl$ = 222,5

Calculé	C %	64,7	H %	4,9
Trouvé	C %	64,8	H %	5

Ethyl-2 acétyl-3 méthoxy-7 benzofuranne (LXI)

Quantités de réactifs

3 g. d'éthyl-2 méthoxy-7 benzofuranne

2 g. de chlorure d'acétyl

50 cc de S_2C sec et

6 g. de Cl_4Sn

Temps de réaction

15 minutes à température ordinaire

Après la chasse du solvant d'extraction, la cétone formée cristallise directement.

Rendement : 2 g. (soit 54 % par rapport à l'éthyl-2 méthoxy-7 benzofuranne).

Après trois recristallisations de l'éther de pétrole, on obtient de fins cristaux couleur crème, qui développent une halochromie jaune dans SO_4H_2.

F = 56°

$C_{13}H_{14}O_3$ = 218

Calculé	C %	71,5	H %	6,4
Trouvé	C %	71,6	H %	6,5

ETUDE DE QUELQUES DERIVES DE L'ETHYL-2 BENZOFURANNE

A/- Etude de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne

I°/- Réduction en éthyl-2 méthyl-3 benzofuranne (LVII)

(Méthode de WOLFF-KISHNER, HUANG MINLON)

IO g. d'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne

50 cc de diéthylène glycol

IO g. d'hydrate d'hydrazine (très large excès)

sont portés à ébullition pendant I5 minutes.

Après refroidissement, on ajoute IO g. de potasse au mélange réactionnel et chauffe 2 h. à l'ébullition.

$E_{I5\ mm}$ = I08-II0°

Rendement : 3,5 g. (soit 38.% par rapport à (LI)) d'un liquide limpide, presque incolore, incristallisable.

$n_{D\ 24°}$ = 1,56II

$C_{II}H_{I2}O$ = I60

Calculé	C %	82,5	H %	7,5
Trouvé	C %	82,4	H %	7,7

2°/- Hydrazone de (LI) - (LVIII)

Au terme de cette réduction, nous avons récupéré 60 % de l'aldehyde sous forme d'hydrazone non décomposée par la KOH.

$E_{I3-I5\ mm}$ = 220-22I°

recristallise de l'éthanol dilué ou du benzène en fines aiguilles incolores.

F : I36°

$C_{II}H_{I2}O\ N_2$ = I88

Calculé	C %	70,2	H %	6,3	N %	I4,8
Trouvé	C %	69,4	H %	6,6	N %	I4,7

3°/- Deshydratation de l'oxime de l'éthyl-2 formyl-3 benzofuranne en (LV) nitrile de l'acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique

I4 g. de l'aldoxime (LIV) sont chauffés au reflux pendant 2 h. dans 40 g. d'anhydride acétique.

On chasse l'acide acétique formé et l'excès d'anhydride acétique puis distille sous pression réduite le résidu.

On recueille 8,5 g. d'un produit rectifié ($E_{I8\ mm}$ = I49-I50, soit 67,4 % par rapport à LIV), huile jaune ambre.

$n_{D\ 23°}$ = 1,5596

$C_{II}H_9O\ N$ = I7I

Calculé	C %	77,1	H %	5,26	N %	8,1
Trouvé	C %	77,0	H %	5,3	N %	8,0

4°/- Hydrolyse de LV)

Plusieurs essais d'hydrolyse par la potasse alcoolique, pendant des temps de chauffage variés, se sont avérés infructueux.

L'hydrolyse sulfurique s'arrête au stade de l'amide de l'acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique (LVI)

3 gr de nitrile sont traités à ébullition pendant 3 h. par une solution sulfurique formée de 7 cc d'eau et 5 cc de SO_4H_2 concentré.

Il se développe une coloration rouge.

Après refroidissement, la précipitation par l'eau du liquide réactionnel entraîne la décantation d'une huile fortement colorée, (constituée par le nitrile de départ récupéré) et la précipitation de cristaux qu'on essore et recristallise trois fois dans l'eau. Belles aiguilles incolores - F : I63-I64°

$C_{II}H_{II}O_2N$ = I89

Calculé	C %	69,8	H %	5,8	N %	7,4
Trouvé	C %	69,6	H %	5,7	N %	7,1

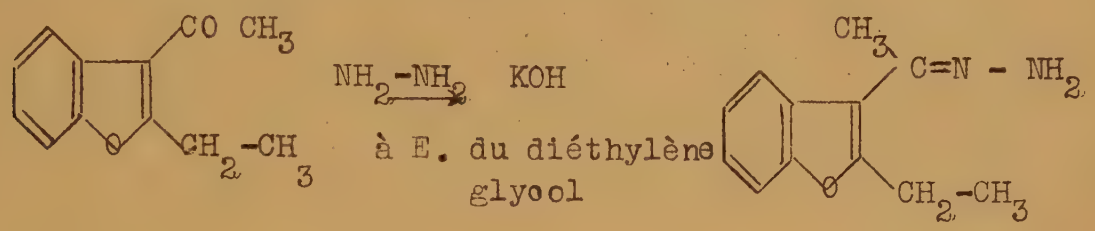
B/- Etude de l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne (LIX)

I°/- Réduction de (LIX) (selon KISHNER-WOLFF)

Plusieurs essais de réduction de l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne en diéthyl 2-3 benzofuranne sont restés infructueux.

Même après 5 h. de chauffage à l'ébullition du diéthylène glycol, on récupère seulement, en partant de IO g. d'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne, 8 g. de l'hydrazone correspondante qui distille sans décomposition sous pression ré-

duite ($E_{15\ mm}$ = 225°) et qui, après trois recristallisations du mélange cyclohexane + ligroïne, se présente sous forme de microcristaux incolores, F = 121°



$C_{12}H_{14}O\ N_2$ = 202

Calculé	C %	71,2	H %	6,9	N %	13,8
Trouvé	C %	72,1	H %	7,0	N %	13,7

2°/- <u>Essai de condensation de (LIX) sur l'isatine</u>

L'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne (ainsi que l'éthyl-2 propionyl-3 benzofuranne) ne donnent pas d'acide cinchoninique en quantité suffisante pour approfondir leur étude, au bout de 48 h. de chauffage.

3°/- <u>Essai de transposition de BACKMANN de l'oxime de l'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne</u>

Après traitement du résidu réactionnel, on aboutit à un corps qui cristallise de la ligroïne lourde en gros prismes, légèrement colorés crème, F = 134°, dont la composition centésimale trouvée C % 65,5 H % 5,91 N % 6,5 ne correspond à aucune des structures probables envisagées : produit récupéré, dérivé acétyl aminé cherché;

chlorhydrate de l'amino-3 éthyl-2 benzofuranne.

4°/- Ethyl-2 cinnamoyl-3 benzofuranne (LXVII)

3 g. d'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne et 2 gr. d' d'aldehyde benzoïque en solution dans l'éthanol avec quelques gouttes d'une solution de soude à 20 %, sont chauffés pendant I5 minutes à 50° en agitant. Une huile se décante, qui ne cristallise qu'à la glacière.

Après essorage, on recristallise de l'éthanol (très soluble) et obtient des microcristaux jaunes Le composé (LXVIII) prend un état mésomorphe au-dessus de 93° et fond franchement à I40°. Il développe une halochromie rouge intense dans SO_4H_2.

$C_{I9}H_{I6}O_2$ = 276

Calculé	C %	82,6	H %	5,7
Trouvé	C %	82,2	H %	5,6

5°/- Dégradation de COULSON de (LIX)

Acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique (LXIX)

On traite I5 g. d'éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne par une solution d'hypobromite de Na formée à partir de 27 g. de soude, 80 cc d'eau, 80 g. de glace et I3,6 cc de Br_2.

On agite pendant 2 h. et dilue à l'eau pour dissoudre le précipité formé.

La couche de bromoforme qui se décante est éliminée et la solution est alors décolorée au bisulfite de sodium.

Après acidification par HCl, on obtient 2,5 gr d'un précipité incolore qui recristallise de l'éthanol dilué à 50 % ou de la ligroîne lourde, sous forme de fines aiguilles incolores. F = II6°

$C_{II}H_{IO}O_3$ = I90

Calculé	C %	69,4	H %	5,2
Trouvé	C %	69,8	H %	4,9

Réactions de PFITZINGER sur les acétyl-2 benzofurannes

La synthèse des acides (benzofuryl-2')-2 cinchonniques s'effectue aisément en chauffant à l'ébullition en milieu alcoolique des quantités proportionnelles à une molécule-gramme de cétone, avec un peu moins d'une molécule gramme d'isatine et 3 molécules de potasse dans le minimum d'eau. 8 h. de chauffage à douce ébullition du mélange réactionnel apparaît un temps suffisant pour obtenir de bons rendements en acides cinchoniniques, ce qui, étant donné la sensibilité de la réaction de PFITZINGER à l'empêchement stérique et à la potentialité réactionnelle des fonctions cétone-α méthyléniques, dénote la grande réactivité de la chaine cétonique fixée sur le noyau benzofuranne.

Dans la plupart des cas, le sel de potassium de l'acide cinchoninique formé est insoluble et précipite progressivement au cours de la réaction. On dilue largement à l'eau

et traite différemment selon les cas :

I°/- le sel de potassium se solubilise dans l'eau. On épuise alors les traces de cétone n'ayant pas réagi, à l'éther, essore pour éliminer les impuretés insolubles et libère l'acide cinchoninique par acidification de la solution aqueuse à l'acide acétique.

2°/- le sel de potassium restant insoluble est essoré, lavé à l'éther et mis en suspension dans l'eau. L'acide cinchoninique est alors libéré par ébullition avec un excès d'acide acétique (une quantité supplémentaire d'acide cinchoninique peut être récupérée par acidification du filtrat aqueux).

Les rendements varient de 90 à 95 %.

Acide (benzofuryl-2')-2 cinchoninique (LXX)

Recristallise de l'acide acétique en fines aiguilles jaune citron.

F (avec décomposition) à 273-274°

F (par projection) = 285-286°

$C_{18}H_{11}O_3N$ = 289

Calculé	C %	74,7	H %	3,8	N %	4,8
Trouvé	C %	74,5	H %	3,7	N %	4,6

Acide (chloro-5' benzofuryl-2')-2 cinchoninique (LXXI)

Purifié par digestion dans l'acide acétique, il donne des microcristaux jaune.

Ne fond pas au-dessous de 310°

Acide (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 cinchoninique (LXXII)

Recristallisé de l'acide acétique en très fines aiguilles jaune citron.

F : 281°

Quinoléines substituées

La décarboxylation des acides cinchoniniques précédents s'effectue par simple chauffage de ceux-ci au-dessus de leur point de fusion et à pression ordinaire.

Quand le dégagement de CO_2 a cessé, on distille sous vide.

Toutes les quinoléines obtenues donnent facilement un picrate, qui précipite instantanément à chaud lors du mélange des deux solutions alcooliques de quinoléine et d'acide picrique.

(Benzofuryl-2')-2 quinoléine (LXXIII)

Recristallisée de l'éthanol (dans lequel elle donne une fluorescence violette) elle forme des aiguilles soyeuses nacrées, crème.

F = 127-128°

$C_{17}H_{11}O\ N = 245$

Calculé	C %	83,2	H %	4,4	N %	5,7
Trouvé	C %	83,5	H %	4,6	N %	5,5

Picrate, aiguilles jaune (de l'éthanol)

Par chauffage progressif, se décompose à partir de I94° et fond par projection à 227°

(chloro-5' benzofuryl-2')-2 quinoléine (LXXIV)

Par recristallisation de l'éthanol dilué, elle donne des lamelles marron clair qui fondent à I89° (par projection)

$C_{I7}H_{I0}O\ N\ Cl = 279,5$

Calculé	C %	72,9	H %	3,5	N %	5
Trouvé	C %	72,5	H %	3,9	N %	4,9

Picrate

belles aiguilles jaune (de l'éthanol) qui se décomposent progressivement au-dessus de I90° et qui fondent instantanément par projection à 2I8-2I9°

(Méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 quinoléine (LXXV)

Recristallise de la ligroïne lourde, puis de l'éthanol, en jolies aiguilles vieil or.

F = I97,5°

$C_{I8}H_{I3}O_2N = 275$

Calculé	C %	78,5	H %	4,7	N %	5,1
Trouvé	C %	78,1	H %	4,8	N %	4,9

Picrate

recristallise de l'éthanol en fines aiguilles jaune d'or, qui se décomposent progressivement au-dessus de I90°

et fondent instantanément par projection à 220°

On remarque que dans la série des acides cinchoniniques et des quinoléines substitués, la présence du chlore sur le noyau benzénique entraîne une élévation considérable du point de fusion (cf. Tableau III).

TABLEAU III

Quinoléines	F=	Acides cinchoniniques	F=
Méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 quinoléine	I47,5	Acide (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 cinchoninique	28I
(benzofuryl-2')-2 quinoléine	I27-I28	acide (benzofuryl-2')-2 cinchoninique	285-286
(chloro-5' benzofuryl-2')-2 quinoléine	I89	acide (chloro-5' benzofuryl-2')-2 cinchoninique	3I0

C/- (Benzofuryl-2')-2 indole (LXXVII)

IO gr de phényl hydrazine et I2 gr d'acétyl-2 benzofuranne sont chauffés à l'ébullition dans l'éthanol pendant IO minutes. On laisse refroidir et ajoute une bonne quantité d'eau. La phényl hydrazone se sépare sous forme d'une huile, que l'on décante soigneusement, dissout dans le benzène et sèche sur SO_4Na_2. Après élimination du solvant sous vide au bain-marie, le résidu qui cristallise par refroidisse-

de 20 gr de chlorure de zinc pulvérisé.

Après refroidissement, on décompose la masse réactionnelle par une solution de soude à IO %, extrait l'indole formé plusieurs fois au benzène et traite comme d'habitude.

$E_{15\ mm}$ = 250-260° (avec décomposition).

Par recristallisation de l'éthanol (LXXVII) se présente sous forme d'aiguilles marron clair qui fondent à 218° en se sublimant.

$C_{16}H_{11}O\ N$ = 233

Calculé	C %	82,4	H %	4,7	N %	6
Trouvé	C %	82,8	H %	5	N %	5,8

2°/- <u>Diméthyl benzofuryl-2 carbinol (LXXVI)</u>

A 12,2 g. d'iodure de méthyl magnésium (formé à partir de IO g. d'iodure de méthyl et 2,2 g. de Mg) on ajoute goutte à goutte une solution éthérée de IO gr d'acétyl-2 benzofuranne. On chauffe au reflux pendant 30 minutes et décompose en versant doucement dans une solution de $ClNH_4$ On extrait à l'éther, lave à l'eau, décante, sèche sur SO_4Na_2, chasse et distille.

$E_{15\ mm}$ = 138°

(LXXVI) est une huile jaune clair, d'odeur anisée.

$n_{D\ 12°5}$ = 1,5783

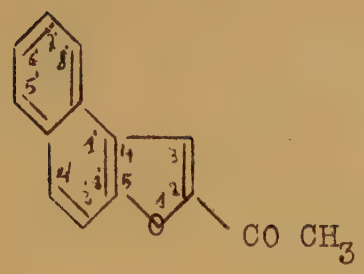
$C_{11}H_{12}O_2$ = 176

Calculé	C %	75	H %	6,8
Trouvé	C %	75,2	H %	6,6

Les réactions précédemment étudiées sur le noyau benzofurannique peuvent s'étendre à des molécules plus condensées, et en dehors d'une diminution sensible des rendements, dans les réactions de formylation et d'acétylation, on n'observe pas de modification notable dans l'évolution de ces réactions, comme nous allons le voir dans le présent chapitre .

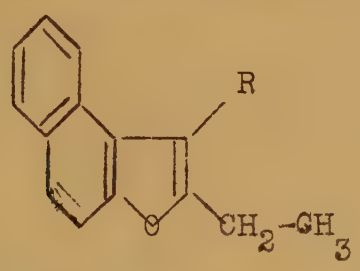
CHAPITRE III

ETUDE DE L'ACETYL-2 (NAPHTO-1',2')- 4,5 FURANNE (LXXX)



(LXXX)

Ce composé, déjà décrit en 1903 par STOERMER et SCHAEFFER , est obtenu en partant de l'aldéhyde hydroxy-2 naphtoïque. Il engendre par réduction 82 % d'éthyl-2 (naphto-1',2')-4,5,furanne (LXXXI), composé que l'on peut formyler,



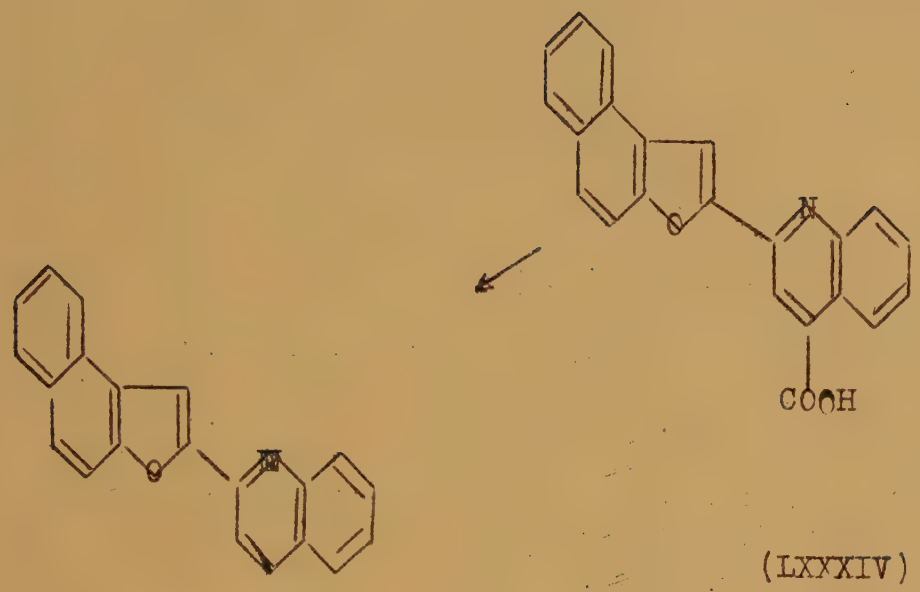
(LXXXI) R = H

(LXXXII) R = CHO

(LXXXIII) R = $COCH_3$

avec 50 % de rendement en éthyl-2 formyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne (LXXXII) et acétyler selon FRIEDEL et CRAFTS avec 33 % de rendement en éthyl-2 acétyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne (LXXXIII). Les rendements - sensiblement plus faibles que ceux correspondants notés dans le cas de l'éthyl-2 benzofuranne, indiquent une diminution de la réactivité, parallèle à l'alourdissement de la molécule.

Par contre, (LXXX) réagit presque quantitativement avec l'isatine pour engendrer l'acide (naphtofuryl-2)-2 cinchoninique (LXXXIV) dont la décarboxylation fournit la (naphtofuryl-2)-2 quinoléine (LXXXV)



x

x x

Partie Expérimentale

Acétyl-2 (naphto-1',2')-4,5 furanne (LXXX)

A une solution alcoolique de 12[illegible] gr d'aldéhyde hydroxy-2 naphtoïque - préparée selon la technique de FOSSE (I4) et 39,2 gr de potasse (0,7 mole), on ajoute doucement 7I gr de monochloracétone (0,75 mole).

Temps de chauffage au reflux : 2 h.30

Après le traitement habituel on isole 5I,I gr (soit 35 % par rapport à l'aldehyde hydroxy-2 naphtoïque) du produit (LXXX) pur, $E_{I5\ mm}$ = 245°, qui après plusieurs recristallisations de la ligroïne lourde donne de jolies paillettes translucides ocres.

F : II4° (littérature : F = II5°)

Ethyl-2 (naphto-1',2')-4,5 furanne (LXXXI)

Quantités de réactifs

29 gr d'acétyl-2(naphto-1',2')-4,5 furanne,

I20 cc de diéthylène glycol et

I5 gr. d'hydrate d'hydrazine,

sont chauffés I5 minutes à l'ébullition. Après refroidissement on ajoute I5 gr de potasse.

Temps de réaction : 3 h. à l'ébullition

On décompose et traite comme précédemment.

$E_{I5\ mm}$ = I80-I85°

Rendement : 22 gr (soit 8I,4 % par rapport à (LXXX), d'une huile jaune visqueuse, qui développe une halochromie jaune orangé dans SO_4H_2.

$n_{D\ 23°}$ = 1,6388

$C_{I4}H_{I2}O$ = I96

Calculé	C %	85,7	H %	6,1
Trouvé	C %	84,8	H %	6,5

Ethyl-2 formyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne (LXXXII)

Quantités de réactifs

8 gr d'éthyl-2 (naphto-1',2')-4,5 furanne (0,04 mole)

3,1 gr de diméthyl formamide (0,042 mole)

solubilisés dans 50 cc de toluène très sec

6,5 gr d'oxychlorure de phosphore.

Temps de réaction

IO h. à l'ébullition du bain-marie

$E_{20\ mm}$ = 240-245°

Rendement : 4,5 g (soit 49,4 %) par rapport à (LXXXI).

Après trois recristallisations de l'éther de pétrole léger on obtient de magnifiques aiguilles crème qui fondent à 78-79° et développent une halochromie jaune verdâtre dans SO_4H_2.

$C_{I5}H_{I2}O_2$ = 224

Calculé	C %	80,3	H %	5,3
Trouvé	C %	80,4	H %	5,4

Semicarbazone de (LXXXII)

Recristallise de l'éthanol en fines paillettes jaune serin qui par chauffage progressif, fondent à 234° et instantanément par projection à 258°.

$C_{I6}H_{I5}O_2N_3$ = 28I

Calculé	N %	I4,9
Trouvé	N %	I4,8

Ethyl-2 acétyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne

Quantités de réactifs

8 g. d'éthyl-2 (naphto-1',2')-4,5 furanne

3,3 g. de chlorure d'acétyl fraîchement rectifié

100 cc de sulfure de carbone

11 gr. de chlorure stannique

On abandonne une heure à température ordinaire, décompose par l'eau puis traite selon la technique habituelle

$E_{15\ mm}$ = 245-250°

Rendement : 3 gr (soit 32,6 % par rapport à LXXXI) d'un produit qui développe une halochromie jaune dans SO_4H_2 et qui recristallise de l'éther de pétrole léger en fines aiguilles jaune citron clair.

F = 70° (par projection)

$C_{16}H_{14}O_2$ = 238

Calculé	C %	80,6	H %	5,8
Trouvé	C %	80,6	H %	5,9

<u>Acide (naphto-1",2". 4',5' furyl-2')- 2 cinchoninique</u>

(LXXXIV)

Une solution de 6,4 gr de potasse dans le minimum d'eau est ajoutée à une solution alcoolique de 8 gr d'acétyl-2 (naphto-1'-2')-4,5 furanne et 5,6 gr d'isatine.

Temps de chauffage à douce ébullition : 24 h.

Le sel de potassium de l'acide, très peu soluble, précipite. On dilue largement le mélange réactionnel à l'eau épuise à l'éther et essore.

Le sel de potassium de l'acide cinchoninique ainsi isolé, libère l'acide lui-même par acidification avec CH_3COOH, de sa suspension hydroalcoolique bouillante.

On récupère une quantité supplémentaire de cet acide par acidification du filtrat aqueux. (LXXXIV) peut être purifié par l'intermédiaire de son sel de sodium.

Microcristaux jaunâtres, infusibles au-dessous de 330°.

(Naphto-1",2"- 4',5' furyl-2')-2 quinoléine (LXXXV)

se forme par décarboxylation de (LXXXIV).

Après plusieurs recristallisations de la ligroïne (70-80) elle constitue de fines aiguilles jaune serin.

F = 159°

$C_{21}H_{13}O\,N$ = 295

Calculé	C %	85,4	H %	4,4	N %	4,7
Trouvé	C %	85,5	H %	4,4	N %	4,4

Picrate de (LXXXV)

Fines aiguilles orange (de l'éthanol) qui présentent un début de décomposition à partir de 210° et se décomposent instantanément par projection à 248°.

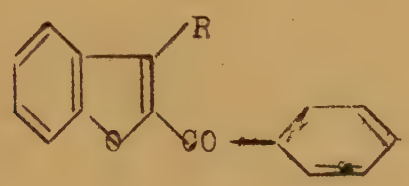
× × ×

C H A P I T R E IV

BENZOYL-2 BENZOFURANNE (LXXXVI) ET DERIVES DIVERS

Nous avons effectué la synthèse des benzoyl-2 benzofuranes étudiés dans ce chapitre, en nous inspirant de la technique de RAP (I5) qui s'est révélée satisfaisante. Elle consiste en l'action d'une ω-bromo-acétophénone sur le sel de potassium d'un aldéhyde ou d'une cétone orthohydroxylés.

Le benzoyl-2 benzofuranne (LXXXVI), le benzoyl-2 méthyl-3 benzofuranne (LXXXVII) et le benzoyl-2 éthyl-3 benzofuranne (LXXXVIII) ont été ainsi préparés, avec une notable diminution du rendement - pour un temps de chauffage cons-



(LXXXVI) R = H

(LXXXVII) R = CH_3

(LXXXVIII) R = C_2H_5

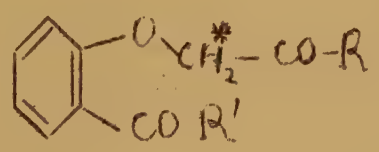
tant (2 h.30) - en benzoyl-2 benzofuranne cherché, au fur et à mesure de l'allongement de la chaine hydrocarbonée (R) (cf. Tableau IV)

TABLEAU IV.

Composé de départ	Produit obtenu	Rendement
Aldéhyde salicylique	(LXXXVI)	57,5 %
Orthohydroxyacétophénone	(LXXXVII)	30 %
Orthohydroxypropiophénone	(LXXXVIII)	28 %

Fait intéressant à signaler, la synthèse du noyau benzofurannique à partir des aldéhydes ortho hydroxylés s'effectue très bien quelque soit la nature de la cétone ω halogénée mise en réaction. C'est ainsi que la monochloracétone se condense sur l'aldéhyde salicylique en acétyl-2 benzofuranne avec des rendements de 60 à 65 % (cf. Chapitre II) aussi bien que l' ω bromoacétophénone pour donner (LXXXVI). Par contre, la monochloracétone ne peut se substituer aux acétophénones ω bromées pour la cyclisation des cétones orthohydroxylées en composés benzofuranniques correspondants. En effet, nous n'avons pratiquement rien obtenu dans plusieurs essais de condensation de la monochloracétone, avec respectivement, l'orthohydroxy acétophénone et l'orthohydroxy propiophénone.

Ces faits mettent en relief que la réactivité du $-CH_2-$ (*) du composé intermédiairement formé par condensation de la cétone ω halogénée et du sel potassique du phénol cétonique ou aldéhydique doit dépendre en grande partie, de la nature du radical R de la cétone halogénée mise en réaction.



Dans le cas où R est un groupement aromatique, le $- CH_2^* -$ est suffisamment réactif pour permettre la déshydra-

tation spontanée avec le -CO- aldéhydique ou cétonique. Au contraire, dans le cas où R est un résidu gras, la réactivité du $-CH_2-$ baisse et permet seulement la cyclisation avec l'oxygène aldéhydique plus réactif que l'oxygène cétonique. (cf. Tableau IV).

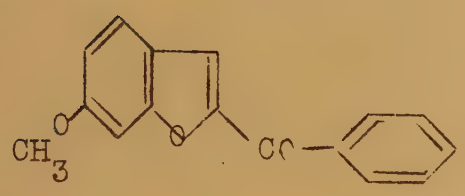
TABLEAU V

Matière première	Composé cherché	Rendement
aldehyde salicylique	acétyl-2 benzofuranne	variant de 60 à 65 %
orthohydroxyacétophénone	acétyl-2 méthyl-3 benzofuranne	traces
orthohydroxypropiophénone	acétyl-2 éthyl-3 benzofuranne	traces.

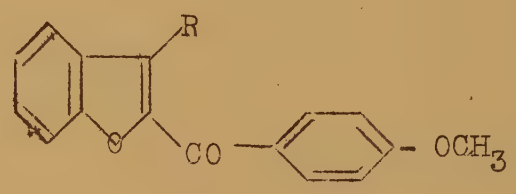
Nous avons pu étendre avec succès la réaction de RAP à la synthèse de méthoxybenzoyl benzofurannes variés en faisant agir le bromure de phénacyle sur la méthoxy-4 hydroxy-2 benzaldehyde (*) et la paraméthoxy-ω bromo-acétophénone sur l'aldehyde salicylique et l'orthohydroxy propiophénone, ce qui nous a conduit respectivement aux composés (LXXXIX)

(*) A cette occasion, nous avons mis au point une nouvelle technique de préparation de l'aldéhyde résorcylique en formylant la résorcine au moyen de la diméthyl formamide en présence d'oxychlorure de phosphore.

benzoyl-2 méthoxy-6 benzofuranne, (XC) (paraméthoxy-benzoyl) -2 benzofuranne et (XCI), (paraméthoxy-benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne.

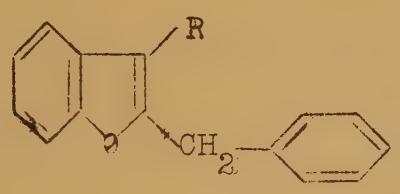


(LXXXIX)



(XC)

Parmi les composés synthétisés, nous avons spécialement étudié le benzoyl-2 benzofuranne, dont la réduction engendre le benzyl-2 benzofuranne (XCII) avec un rendement de 68 %. Ce dernier composé peut être formylé en (XCIII)



(XCII) R = H

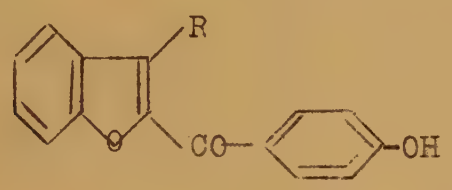
(XCIII) R = CHO

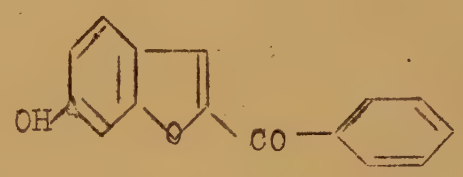
(XCIV) R = $COCH_3$

- bien qu'avec de faibles rendements (17,6 %) - et se prête également aux acylations selon FRIEDEL et CRAFTS en présence de chlorure stannique, comme nous l'avons prouvé en préparant le benzyl-2 acétyl-3 benzofuranne (XCIV). La substitution en 2 par un radical volumineux comme le groupement benzyl, n'inhibe donc que très partiellement la réactivité du sommet 3 sur le noyau benzofurannique. (XCIII) et (XCIV) don-

nent aisément des oximes; par contre, nous n'avons pas réussi à isoler la semicarbazone du benzyl-2 acétyl-3 benzofuranne (XCIV).

Les méthoxy benzoyl benzofurannes peuvent être déméthylés par le chlorhydrate de pyridine, sans que l'on note de phénomènes appréciables de résinification ou de fission. Nous avons ainsi préparé les phénols benzofuranniques suivants :





(XCV) R = H

(XCVI) R = C_2H_5

(XCVII)

(XCV) (parahydroxy benzoyl)-2 benzofuranne

(XCVI) (parahydroxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne, et

(XCVII) benzoyl-2 hydroxy-6 benzofuranne, sur l'étude desquels nous reviendrons dans le Chapitre V où il sera question de leurs propriétés oestrogènes.

Partie Expérimentale

Benzoyl-2 benzofuranne (LXXXVI)

A une solution éthanolique de 43 gr d'aldéhyde salicylique, on ajoute 21,5 gr de KOH également en solution alcoolique; le sel de potassium de l'aldéhyde précipite.

On verse en une seule fois 73,7 gr de bromure de phénacyle et chauffe au reflux pendant 2 h.30. Après refroidissement on verse dans une large quantité d'eau. Au bout de quelques minutes une huile se décante et commence à cristalliser, tandis que le précipité minéral de BrK formé au cours de la réaction passe en solution. On extrait au benzène, traite comme dans le cas de l'acétyl-2 benzofuranne, et distille.

$E_{15\ mm}$ = 214-216°

Rendement : 45 gr (soit 57,5 % par rapport à l'aldéhyde salicylique). Le benzoyl-2 benzofuranne recristallise de l'éthanol en gros prismes incolores.

F = 90° (littérature (15) F = 90-91°)

Benzoyl-2 méthyl-3 benzofuranne (LXXXVII)

Quantités de réactifs

37,5 g. d'orthohydroxy acétophénone

55 g. de bromure de phénacyle

16,8 g. de KOH (excès de 10 %), dans l'éthanol.

Temps de réaction : 2 h.30

On traite comme pour le composé précédent et distille

$E_{23\ mm}$ = 228° $E_{15\ mm}$ = 220°

20,5 gr d'une huile jaune orangé (soit 30 % par rapport à l'orthohydroxy acétophénone)

$n_{D\ 21°}$ = 1,552

halochromie jaune avec SO_4H_2.

$C_{16}H_{12}O_2$ = 236

Calculé	C %	81,3	H %	5,0
Trouvé	C %	81,1	H %	4,9

Benzoyl-2 éthyl-3 benzofuranne (LXXXVIII)

Quantités de réactifs

30 g. d'orthohydroxy propiophénone

13 g. de potasse

40 g. de bromure de phénacyle,

le tout dans l'éthanol.

Temps de réaction : 2 h.30 à l'ébullition

$E_{15\ mm}$ = 214-218°

Rendement : 14 g. (soit 28 % par rapport à l'orthohydroxy propiophénone) d'une huile jaune, légèrement visqueuse.

$n_{D\ 25°}$ = 1,627

halochromie jaune avec SO_4H_2.

$C_{17}H_{14}O_2$ = 250

Calculé	C %	81,6	H %	5,6
Trouvé	C %	81,2	H %	5,6

Oxime de (LXXXVIII)

Après plusieurs recristallisations de l'éthanol, elle donne de fines aiguilles incolores, à reflets verdâtres, qui présentent un début de décomposition à 160°, fondent à 172-173° (par chauffage progressif) et instantanément par pro-

jection à I79-I80°.

$C_{I7}H_{I5}O_2N$ = 265

Calculé	C %	76,9	H %	5,6	N %	5,2
Trouvé	C %	76,9	H %	5,6	N %	5,6

(paraméthoxybenzoyl)-2 benzofuranne (XC)

Quantités de réactifs

20,5 g. d'aldéhyde salicylique

IO,5 g. de KOH alcoolique

38 g. de paraméthoxy ω-bromoacétophénone.

Temps de chauffage : 3 h. au reflux.

On filtre à chaud le précipité de Br K formé au cours de la réaction, laisse recristalliser pendant I8 h. à température ordinaire et essore.

Rendement : I5 g. (soit 35,4 % par rapport à l'aldéhyde salicylique).

Recristallise de l'éthanol puis de la ligroïne en fines paillettes incolores.

F = 96°,5

halochromie jaune dans SO_4H_2

$C_{I6}H_{I2}O_3$ = 252

Calculé	C %	76,1	H %	4,7
Trouvé	C %	76,1	H %	5

Paraméthoxy benzoyl-2 éthyl-3 benzofuranne (XCI)

Quantités de réactifs

45 g. d'orthohydroxy propiophénone

I7 g. de potasse en solution alcoolique

65 g. de paraméthoxy ω-bromoacétophénone

Temps de chauffage : 4 h. à l'ébullition

On laisse refroidir, verse dans une grande quantité d'eau et traite comme le benzoyl-2 benzofuranne.

$E_{I7\ mm} = 247°$

Rendement (en produit rectifié 2 fois) : 23 g. (soit 29,3 % par rapport à l'orthohydroxy propiophénone) : huile jaune orangé, qui cristallise à la glacière et fond entre 25 et 30°

$n_{D\ 2I°} = 1,6447$

halochromie jaune dans l'acide sulfurique

$C_{I8}H_{I6}O_3 = 280$

Calculé	C %	77,1	H %	5,7
Trouvé	C %	76,9	H %	5,8

Benzoyl-2 méthoxy-6 benzofuranne (LXXXIX)

Quantités de réactifs

I3,5 g. d'hydroxy-2 méthoxy-4 benzaldéhyde

5,5 g. de KOH

I8 g. de bromure de phénacyle

Temps de réaction : 3 h. à l'ébullition.

Après refroidissement, on verse dans l'eau où le produit cherché cristallise rapidement.

On essore et lave à l'éthanol dilué.

Rendement : 11 g. (soit 49,3 % par rapport à l'aldéhyde).

Recristallise de l'éthanol en paillettes incolores et translucides.

F = 104-105°

halochromie jaune orangé dans SO_4H_2

$C_{16}H_{12}O_3$ = 252

Calculé	C %	76,1	H %	4,7
Trouvé	C %	76,3	H %	4,9

Benzyl-2 benzofuranne (XCII)

Quantités de réactifs

120 g. de benzoyl-2 benzofuranne

300 cc de diéthylène glycol

110 g. d'hydrate d'hydrazine

On porte à l'ébullition pendant 10 minutes, laisse refroidir et ajoute 100 g. de potasse.

Temps de réaction : 3 h. à l'ébullition

Après refroidissement, on traite comme pour l'éthyl-2 benzofuranne.

$E_{16\ mm}$ 184-185°

Rendement : 77 g. (soit 68 % par rapport au benzoyl-2 benzofuranne), d'un liquide jaune ambré, légèrement huileux.

$n_{D\ 20°} = 1,6056$

$C_{15}H_{12}O = 208$

Calculé	C %	86,5	H %	5,7
Trouvé	C %	86,5	H %	5,9

Benzyl-2 éthyl-3 benzofuranne (XCVIII)

Quantités de réactifs

5 g. de benzoyl-2 benzofuranne

3 g. d'hydrate d'hydrazine dans

25 cc de diéthylène glycol

2 g. de potasse

Temps de réaction : 6 h. à l'ébullition

On obtient 2,5 g. ($E_{15-16\ mm}$ = 202-204°) d'un liquide jaune.

$D_{25°} = 1,594$, qui s'oxyde progressivement à l'air.

$C_{17}H_{16}O = 236$

Calculé	C %	86,4	H %	6,7
Trouvé	C %	86,1	H %	6,6

Benzyl-2 formyl-3 benzofuranne (XCIII)

Quantités de réactifs

30 g. de benzyl-2 benzofuranne (0,144 mole)

12,5 g. de diméthyl- formamide (0,171 mole)

26 g. d'oxychlorure de phosphore (0,16 mole)

Temps de chauffage : à l'ébullition du bain marie 9 h.

A la distillation, on obtient

I°/- produit récupéré 20 g. ($E_{I8\ mm}$ = I86)

2°/- 6 g. (soit I8 % par rapport, au benzyl-2 benzofuranne) d'un composé ($E_{I8\ mm}$ = 250-260°) qui cristallise rapidement et donne, après plusieurs recristallisations de l'éthanol ou de la ligroïne, de fines aiguilles soyeuses, jaunes.

F = I72° qui développe une halochromie jaune dans SO_4H_2.

$C_{I6}H_{I2}O$ = 236

Calculé	C %	82,0	H %	5,1
Trouvé	C %	82,1	H %	4,8

Oxime de (XCIII)

Recristallise de la ligroïne en aiguilles cotonneuses incolores qui fondent à 2I9° par chauffage progressif instantanément par projection à 225°.

$C_{I6}H_{I3}O_2N$ = 25I

Calculé	C %	76,4	H %	5,1	N %	5,5
Trouvé	C %	77	H %	4,9	N %	5,4

Benzyl-2 acétyl-3 benzofuranne (XCIV)

Quantités de réactifs

30 g. de benzyl-2 benzofuranne

I50 cc de sulfure de carbone très sec

I3 g. de chlorure d'acétyle fraîchement rectifié

40 g. de chlorure stannique.

Temps de réaction : 1 h. à température ordinaire

Traitement habituel.

$E_{18\ mm}$ = 228-230°

Rendement : 13 g. (soit 36,1 % par rapport au benzyl-2 benzofuranne) d'une huile visqueuse incristallisable, jaune orangé.

$n_{D\ 19°}$ = 1,6181

halochromie orangé-rouge dans SO_4H_2.

$C_{17}H_{14}O_2$ = 250

Calculé	C %	81,6	H %	5,6
Trouvé	C %	82,1	H %	5,8

Oxime de XCIV

Recristallise de la ligroïne lourde en paillettes incolores et translucides. F = 134°

$C_{17}H_{15}O_2N$ = 265

Calculé	C %	76,9	H %	5,6	N %	5,2
Trouvé	C %	76,9	H %	5,6	N %	5,3

parahydroxybenzoyl)-2 benzofuranne (XCV)

10 g. de (paraméthoxy-benzoyl)-2 benzofuranne et 20 g. de chlorhydrate de pyridine, sont chauffés pendant 40 minutes, à douce ébullition du chlorhydrate de pyridine.

On décompose en versant dans l'eau la masse réaction-

nelle, la laisse deliter pendant 3 h. à température ordinaire et essore 9 g. d'un produit qui recristallise de l'éthanol dilué à 50 %, puis du benzène, en fines aiguilles ocre jaune.

F = I92-I93° (littérature (I6) F = I79-I80°)

(XCV) développe une halochromie jaune dans SO_4H_2 et se dissout facilement dans la soude en donnant une solution jaune.

$C_{I5}H_{I0}O_3$ = 238

Calculé	C %	75,6	H %	4,2
Trouvé	C %	75,4	H %	4,1

(Parahydroxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne (XCVI)

I2 g. de (paraméthoxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne et 20 g. de chlorhydrate de pyridine, sont chauffés à douce ébullition pendant 40 minutes.

On obtient I0 g. d'un produit qui recristallise de l'éthanol dilué à 50 % puis du benzène, en fines aiguilles ocre jaune. F = I67-I68°

$C_{I7}H_{I4}O_3$ = 266

Calculé	C %	76,6	H %	5,2
Trouvé	C %	76,3	H %	5,1

Benzoyl-2 hydroxy-6 benzofuranne (XCVII)

4 g. de benzoyl-2 méthoxy-6 benzofuranne, et 8 g. de chlorhydrate de pyridine, sont maintenus pendant 40 minutes à douce ébullition.

Recristallise de l'éthanol dilué à 50 % en fines aiguilles rouge-brique.

F = 2I4-2I5°

$C_{I5}H_{I0}O_3$ = 238

Calculé	C %	75,6	H %	4,2
Trouvé	C %	75,3	H %	4,5

(XCVI) et (XCVII) se comportent comme (XCV) vis à vis de SO_4H_2 et de Na OH.

<u>Nouvelle technique de préparation de l'aldéhyde résorcylique (ou dihydroxy-2,4 benzaldéhyde)</u>

220 g. de résorcine sont mélangés à I46 g. de diméthyl formamide et agités jusqu'à homogénéisation, dans un erlenmeyer de 2 litres muni d'un réfrigérant ascendant et d'un tube à dégagement.

On ajoute à cette solution I53 g. d'oxychlorure de phosphore par petites portions. On observe un fort dégagement d'HCl, ainsi qu'une coloration rouge intense dans le mélange réactionnel.

On abandonne 2 h. à température ordinaire et décompose avec une solution de 500 g. d'acétate de sodium dans I000 cc d'eau, en chauffant jusqu'à ébullition et dissolution totale de la masse réactionnelle. Après refroidissement, on extrait à l'éther, lave la couche éthérée à l'eau, la sèche sur SO_4Na_2.

Le résidu de la distillation du solvant est directement recristallisé dans l'eau.

F = I35°

Rendement : I20 g. (soit 43 % par rapport à la résorcine).

C H A P I T R E V

A/- ACTIVITE OESTROGENE DE QUELQUES BENZOFURANNES

B/- DERIVES DE LA KHELLINE

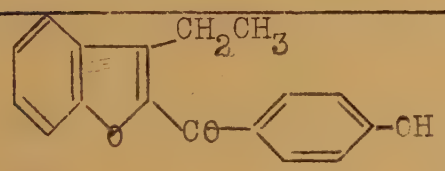
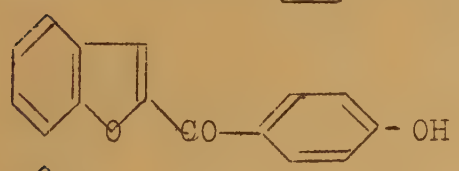
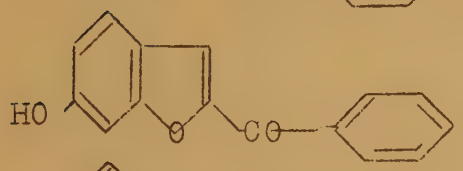
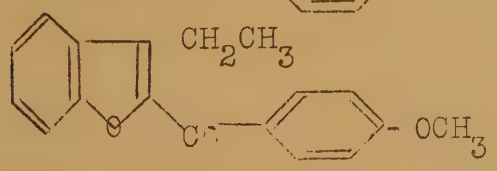
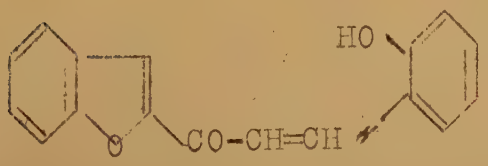
A/- ACTIVITE OESTROGENE DES HYDROXYBENZOYL BENZOFURANNES

Les essais ont été effectués par Madame le Docteur CORRE-HUFOT, à l'Institut du Radium de l'Université de Paris.

La recherche du pouvoir oestrogène a été effectuée selon la méthode d'ALLEN-DOISY en opérant sur des souris femelles castrées qui recevaient le produit en injection sous-cutanée, sous forme de solution dans l'huile d'olive.

Nous résumons dans le tableau suivant, les résultats enregistrés au cours de cette étude (cf. Tableau VI)

TABLEAU VI

Composés étudiés	Activité oestrogène
	actif entre 10 et 1 mgr.
	actif entre 1 et 1/10 mgr.
	inactif à 1 mg.
	inactif à 10 mg.
	inactif à 1 mg.

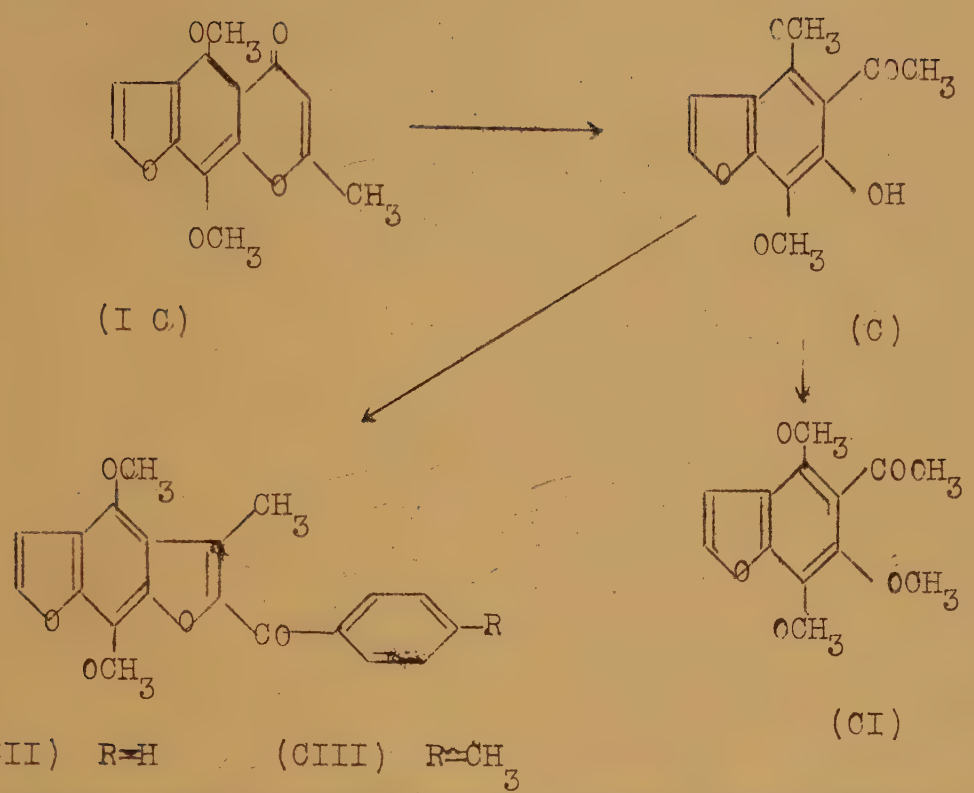
Le benzoyl-2 hydroxy-6 benzofuranne et l'(orthohydroxy cimnamoyl)-2 benzofuranne n'ont pu être essayés à des doses plus fortes, à cause de leur très faible solubilité dans l'huile d'olive.

L'absence de pouvoir oestrogène des benzoyl-2 hydroxy-6 benzofuranne et (p-méthoxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne, aux doses indiquées, montre nettement l'importance de la place de l'hydroxyle libre sur la molécule, la position favorable étant en para du -CO- du groupement benzoyl substituant le benzofuranne en 2.

B/- DERIVES DE LA KHELLINE

Les remarquables propriétés biologiques de la khelline et des furocoumarines, et l'application thérapeutique qu'on en fait dans diverses maladies (notamment pour le traitement du vitiligo, de l'asthme bronchique et de l'engine de poitrine), suscitent des recherches chimiques et pharmacologiques constamment approfondies dans ce groupe de composés benzofuranniques. Elles justifient la synthèse de nouveaux composés de la même famille ou de "modèles moléculaires" susceptibles de présenter des propriétés biologiques analogues ou d'éclairer comparativement, le mécanisme de leur action.

En ce sens nous avons montré l'intérêt que présente la khellinone (C) comme matière première susceptible d'être



utilisée pour la synthèse de dérivés benzofuranniques complexes, apparentés à la khelline (IC)

Sous l'action des alcalis, cette dernière se dégrade - avec ouverture du cycle pyronique - en khellinone (C) qui, traitée par le sulfate neutre de méthyle conduit au triméthoxy-4,6,7 acétyl-5 benzofuranne (CI). Le sel de potassium de la khellinone réagit sur l' ω-bromoacétophénone en milieu alcoolique pour engendrer le benzoyl-2 méthyl-3 diméthoxy-4,7 furo-2'-3') 5,6 benzofuranne (CII) et sur la paraméthyl ω-bromoacétophénone, pour fournir le (p-méthyl benzoyl)-2 méthyl-3 diméthoxy-4,7 (furo-2',3')-5,6 benzofuranne (CIII).

Par contre, la monochloracétone ne se condense pas avec la khellinone, ce qui confirme les observations précédemment notées, sur l'inertie des O-hydroxy acétophénone

et O-hydroxy propiophénone, vis à vis de ce réactif.

Ces quelques exemples montrent l'intérêt que peut présenter l'extension des études poursuivies au cours de ce travail, aux molécules plus complexes des composés benzofuranniques naturels. Nous développons nos recherches en ce sens.

Partie Expérimentale

Khellinone (C) -

50 g. de khelline sont portés à l'ébullition pendant 2 h. avec une solution de potasse (50 g. dans 500 cc d'eau). Le solide se dissout progressivement et la solution se colore en jaune. On filtre la masse obtenue, acidifie à l'acide chlorhydrique dilué et obtient un précipité jaune, volumineux, que l'on essore.

Récristallise du méthanol en aiguilles jaunes.

F = 99-IOI°

Rendement : 44 g. (soit 99 % par rapport à la khelline).

Triméthoxy-4,6,7, acétyl-5 benzofuranne (CI)

I6 g. de khellinone sont mélangés à

5 g. de potasse en solution aqueuse.

On traite par 11 g. de $SO_4(CH_3)_2$, à l'ébullition pendant 30 minutes. On passe en milieu alcalin et ajoute de nouveau 5 g. de sulfate de méthyle.

Une huile se décante - que l'on extrait au benzène -

et traite comme d'habitude.

$E_{0,5\ mm}$ = I55-I60°

0,1 mm = I38-I40°

On obtient I2,5 g. (soit 74 % par rapport à la khellinone) d'une huile visqueuse jaune.

$\eta_{D\ 22°5}$ = 1,5542

$C_{I3}H_{I4}O_5$ = 250

Calculé	C %	62,4	H %	5,6
Trouvé	C %	62,1	H %	5,5

<u>Benzoyl-2 méthyl-3 diméthoxy-4,7 (furo-2',3')-5,6 benzofuranne (CII)</u>

A une solution alcoolique de 2 g. de potasse on ajoute 6 gr. de khellinone, puis 6 gr. (excès) de bromure de phénacyle. Il se développe une coloration orangé-rouge et simultanément un précipité de Br K apparait.

On laisse I8 h. à l'ébullition, filtre et laisse cristalliser.

On obtient 4 gr. (soit 47 % par rapport à la khellinone) d'un produit qui recristallise en fines aiguilles jaunes du méthanol et en paillettes jaunes de la ligroïne.

F = I27°

$C_{20}H_{I6}O_5$ = 336

Calculé	C %	7I,4	H %	4,7
Trouvé	C %	7I	H %	4,7

(p-méthyl benzoyl)-2 méthyl-3 diméthoxy-4,7 (furo-2',3')-5,6 benzofuranne (CIII)

A une solution alcoolique de 2 g. de potasse on ajoute 6 gr de khellinone, 6 gr de p. méthyl ω-bromoacétophénone et chauffe 24 h. au reflux.

On traite comme pour le corps précédent et obtient 3 gr (soit 34 % par rapport à la khellinone) du produit pur qui recristallise de l'éthanol en fines aiguilles jaunes.

F = I23°

$C_{2I}H_{I8}O_5$ = 350

Calculé	C %	72,0	H %	5,1
Trouvé	C %	7I,9	H %	5,2

LISTE DES CORPS NOUVEAUX

Au cours de ce travail, nous avons isolé 72 corps qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été décrits dans la littérature; ce sont :

- α-(benzofuryl-2) β-benzoyl éthylène
- méthyl-2 formyl-3 benzofuranne et sa semicarbazone
- Diméthyl-2,3 benzofuranne
- (orthohydroxy cinnamoyl)-2 benzofuranne
- (hydroxy-2' chloro-5' cinnamoyl)-2 chloro-5 benzofuranne
- éthyl-2 formyl-3 benzofuranne, son oxime et son hydrazone
- éthyl-2 acétyl-3 benzofuranne, son oxime, son hydrazone et sa thiosemicarbazone
- éthyl-2 propionyl-3 benzofuranne et son oxime
- éthyl-2 butyryl-3 benzofuranne
- éthyl-2 benzoyl-3 benzofuranne et son oxime.
- éthyl-2 (p. méthyl-benzoyl)-3 benzofuranne et son oxime
- hydrazone et cétazine de l'acétyl-2 benzofuranne
- acide (benzofuryl-2')-2 cinchoninique
- (benzofuryl-2')-2 quinoléine et son picrate
- acide éthyl-2 benzofuranne-3 carboxylique, son amide et son nitrile.

- éthyl-2 cinnamoyl-3 benzofuranne
- éthyl-2 phénacétyle-3 benzofuranne et son oxime
- éthyl-2 méthyl-3 benzofuranne
- diméthylbenzofuryl-2 carbinol
-(benzofuryl-2')-2 indole
- éthyl-2 chloro-5 benzofuranne
- éthyl-2 formyl-3 chloro-5 benzofuranne et son oxime
- éthyl-2 acétyl-3 chloro-5 benzofuranne
- acide (chloro-5' benzofuryl-2')-2 cinchoninique
- (chloro-5' benzofuryl-2')-2 quinoléine et son picrate
- acétyl-2 méthoxy-7 benzofuranne
- éthyl-2 méthoxy-7 benzofuranne
- éthyl-2 formyl-3 méthoxy-7 benzofuranne et sa semicarbazone
- éthyl-2 acétyl-3 méthoxy-7 benzofuranne
- acide (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 cinchoninique
- (méthoxy-7' benzofuryl-2')-2 quinoléine et son picrate
- éthyl-2 (naphto-1',2')-4,5 furanne
- éthyl-2 formyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne et sa semicarbazone
- éthyl-2 acétyl-3 (naphto-1',2')-4,5 furanne
- acide [(naphto-1",2")-4',5' furyl-2'] - 2 cinchoninique

- [(naphto-1",2")-4',5' furyl-2'] -2 quinoléine et son picrate

- benzyl-2 benzofuranne

- benzoyl-2 méthyl-3 benzofuranne

- benzoyl-2 éthyl-3 benzofuranne et son oxime

- benzyl -2 éthyl-3 benzofuranne

- benzyl-2 formyl-3 benzofuranne et son oxime

- benzyl-2 acétyl-3 benzofuranne et son oxime

- (p. méthoxy benzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne

- benzoyl-2 méthoxy-6 benzofuranne

- (p. hydroxybenzoyl)-2 éthyl-3 benzofuranne

- benzoyl-2 hydroxy-6 benzofuranne

- trimethoxy-4,6,7 acétyl-5 benzofuranne

- benzoyl-2 méthyl-3 diméthoxy-4,7 (furo-2',3')-5,6 benzofuranne

- (p. méthylbenzoyl)-2 méthyl-3 dimethoxy-4,7 (furo-2',3')-5,6 benzofuranne

BIBLIOGRAPHIE

1.- KRAEMER et SPILKER - Ber. 23 - (I890) - 80

2.- ARTHUR W. WESTON et R.J. MICHAELS, J. Am. Chem. Soc. 72 - (I950) - I422

3.- BUU HOI et CAGNIANT - Ber. 76 - (I943) - I269

4.- MUSTAPHA - Cpte Rend. A.Sc. Paris, 89 (I879) - 442

FANTL et SALEM - Biochem. Z 226 (I930) - I66

5.- SPATH et GRUBER - Ber. 7I - (I938) - I06

6.- ROSSING - Ber. I7 (I884) - 3000

7.- STOERMER et KONING - Ber. 39 (I906) - 498

8.- KIPPING et HALL - Jour. Chem. Soc. London - 77 (I900) 469

9.- W. KING et F.F. NORD - J. Org. Chem. I4 (I949) 638

I0.- TADEUS et REICHSTEIN - Helv. Chim. Acta I3 (I930) I275

II.- NORMANT - Bull. Soc. Chim. de France - 5 - I2 (I946) 609

I2.- STOERMER et SCHAFFER - Ber. 36 (I903) 2864

I3.- SCHRINER et ANDERSON - J. Am. Chem. Soc. 6I (I939) 2705

I4.- FOSSE - Bull. Soc. Chim. (3) 25 - (I90I) 373

I5.- Rap. Gaz. Chim. Ital. 25 - II - (I895) 285

I6.- ZWAYER et KOSTANECKI - Ber. 4I (I908) I332

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CONCLUSIONS	11
CHAPITRE I - Etude du benzofuranne	I3
- formylation par la dimethyl formamide	22
- Réduction par la méthode de KISCHNER et WOLFF	26
- Préparation d'une chalcone . .	27
CHAPITRE II - Dérivés de l'acétyl-2 benzofuranne	29
- Acétyl-2 benzofuranne	40
- Ethyl-2 benzofuranne	44
- Formylation	48
- Acylation selon FRIEDEL et CRAFTS	5I
- Etude de quelques dérivés de l'éthyl-2 benzofuranne	60
- Réactions de PFITZINGER	65
- Quinoléines substitutées . . .	67
CHAPITRE III - Etude de l'acétyl-2 (naphto-1',2') 4,5 furanne	72
CHAPITRE IV - Benzoyl-2 benzofuranne et dérivés divers	79
CHAPITRE V - A/- Activité oestrogène des hydroxybenzoyl benzofurannes . . .	97
B/- Dérivés de la khelline . . .	98
LISTE des CORPS NOUVEAUX	I03
BIBLIOGRAPHIE	I06
TABLE des MATIERES	I07

DEUXIÈME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

L'IMPORTANCE DES PEROXYDES ORGANIQUES DANS LES PHÉNOMÈNES D'OXYDATION EN CHIMIE ET EN BIOLOGIE

Vu et approuvé :
Paris, le 10 Juin 1955
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PERES

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean SARRAILH